

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA



**Estudo da correlação de parâmetros dosimétricos e clínicos em  
tratamentos de braquiterapia prostática com implante  
permanente de sementes de Iodo-125**

Joana Rita Zambujo Pé-Leve

**Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica e Biofísica**  
Perfil de Radiações em Diagnóstico e Terapia

Dissertação orientada por:  
Professor Doutor Nuno Miguel de Pinto Lobo Matela  
Doutora Miriam Zarza Moreno



## Resumo

O cancro da próstata é o tipo de cancro mais comum em homens com idade superior a 70 anos. Nos países ocidentais, representa o tipo de cancro não cutâneo mais comum, afectando aproximadamente 1 em cada 6 homens. As principais modalidades terapêuticas para o tratamento do cancro da próstata são a cirurgia, a radioterapia externa, a terapia hormonal e a braquiterapia. Nos anos mais recentes, a braquiterapia tem sido cada vez mais usada no tratamento do cancro da próstata em estadios iniciais. Para isto têm contribuído os avanços tecnológicos que levaram à melhoria dos sistemas de imagem, do planeamento, e da avaliação da qualidade pós-implante através dos parâmetros dosimétricos. Os *outcomes* do tratamento têm mostrado ser equivalentes àqueles resultantes das outras duas modalidades de tratamento principais, a cirurgia e a radioterapia externa, tanto no que diz respeito ao tratamento do tumor como à qualidade de vida pós-tratamento. Tal como nas restantes modalidades de tratamento, existe o risco associado de efeitos secundários pós-tratamento, nomeadamente ao nível gastrointestinal, génito-urinário e da função sexual. É então essencial tentar maximizar a qualidade de vida do paciente, tentando que estes efeitos sejam minimizados mas que, ao mesmo tempo, não se interfira no controlo do tumor.

Neste estudo foi feita uma análise da influência dos parâmetros dosimétricos do tratamento, assim como das características do paciente e do tratamento, nos graus de toxicidade gastrointestinal e génito-urinário registado após o tratamento para os pacientes com cancro da próstata que fizeram tratamento de braquiterapia de baixa taxa de dose (como monoterapia) com sementes de Iodo-125 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa entre 2011 e 2013. O objectivo do estudo é definir possíveis factores preditores destes tipos de toxicidades manifestadas após o tratamento, e é o primeiro estudo que usa os dados do IPO de Lisboa para este fim. Os dados recolhidos foram analisados recorrendo a ferramentas estatísticas do software SPSS v24. Os resultados mostraram que os únicos factores estatisticamente significativos ao nível de significância de 5% em análise de regressão logística multivariada foram a diabetes (para a toxicidade génito-urinária de grau  $\geq 2$ ) e o ano de realização do implante (para a presença de toxicidade gastrointestinal). Outro factor que se mostrou significativo para a presença de toxicidade gastrointestinal foi o parâmetro D100 (dose mínima recebida por 100% da próstata) pós-implante.

**Palavras-chave:** braquiterapia; cancro da próstata; factores preditores; toxicidade.

## Abstract

Prostate cancer (PC) is the most common type of cancer in older men. In western countries, it represents the most common type of non-cutaneous cancers, affecting 1 in 6 men. The main therapeutics for the treatment of PC are surgery, external radiotherapy, hormonal therapy and brachytherapy. In recent years, brachytherapy has been increasingly used for the treatment of early stages of PC. Treatment outcomes have shown to be similar to those of external radiotherapy and surgery, in both treatment efficacy and quality of life after the procedure. As in the other treatment modalities, prostatic brachytherapy has the risk of adverse effects occurring at the gastrointestinal, urinary and sexual function level. Therefore, it's essential to maximize the patient's quality of life by trying to minimize these effects, but at the same time don't compromise tumour control.

In this study, the influence of dosimetric parameters and patient and treatment characteristics on the toxicity levels experienced by patients that underwent low dose brachytherapy (BT LDR) treatment with I-125 for PC were analysed. The goal of the study was to find predictors for the gastrointestinal and urinary toxicity experienced after the treatment. The data were collected from the Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa, and include registers from 2011 to 2013. This study is the first to investigate this matter using data from the Instituto Português de Oncologia de Lisboa. The sample used in this study consisted of 72 patients, and the data was analysed using SPSS v24. The results showed that the only factors statistically significant at the 5% significance level in multivariate logistic regression analysis are diabetes (for the urinary toxicity with grade $\geq$ 2) and year of implant (for the presence of rectal toxicity). Another factor that deserves mention for its association with the presence of rectal toxicity is prostate post-implant D100 (minimum dose received by 100% of the prostate).

**Keywords:** brachytherapy; prostate cancer; predictive factors; toxicity.

## **Agradecimentos**

Cabe-me agradecer, em primeiro lugar, ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa, pela disponibilidade em acolher-me no âmbito do estágio curricular associado a esta dissertação de mestrado, e pela disponibilização de todos os dados que me permitiram fazer o estudo.

Em segundo lugar, e estreitamente relacionado com o primeiro ponto, quero agradecer à Doutora Miriam e ao Doutor Pedro Silva, do IPO de Lisboa, por todo o acompanhamento e ajuda durante o período de estágio e de recolha e tratamento da informação.

Quero também agradecer ao Professor Nuno Matela, pelo acompanhamento e orientações dados durante todo o processo, e à Professora Marília Antunes, pela ajuda na escolha da abordagem estatística a aplicar neste trabalho.

Por último, e que incluirá também alguns dos já mencionados, cabe-me agradecer a todos os que tiveram a paciência infindável de me acompanhar e ajudar, activamente ou só ao ouvir-me, durante este longo processo.

# Conteúdo

Resumo.....	i
Abstract .....	ii
Agradecimentos.....	iii
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Figuras .....	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Capítulo 1 Cancro da próstata .....	1
1.1 Anatomia da próstata.....	1
1.2 Epidemiologia .....	2
1.3 Classificação.....	3
1.4 Diagnóstico.....	5
1.5 Métodos de tratamento .....	6
1.6 Follow-up .....	8
Capítulo 2 Braquiterapia no tratamento do cancro da próstata .....	9
2.1 Terapia com radiação em oncologia.....	10
2.2 Background da braquiterapia prostática .....	13
2.3 Tipos de braquiterapia prostática e elegibilidade dos pacientes.....	14
2.4 Procedimento em braquiterapia prostática LDR .....	16
2.5 Isótopos .....	18
2.6 Eficácia da braquiterapia prostática LDR.....	19
2.7 Efeitos secundários da braquiterapia prostática LDR.....	20
Capítulo 3 Revisão da literatura .....	20
3.1 Toxicidade génito-urinária .....	21
3.1.1 Retenção urinária .....	24
3.2 Toxicidade gastrointestinal.....	26
Capítulo 4 Determinação de factores preditivos de toxicidade gastrointestinal e génito-urinária após tratamento de braquiterapia prostática LDR: materiais e métodos.....	30
4.1 Selecção da amostra .....	30
4.2 Recolha e tratamento de dados .....	30
4.3 Caracterização da amostra.....	31
4.3.1 Características dos pacientes e do tratamento .....	31
4.3.2 Características dosimétricas .....	32
4.4 Metodologia da análise estatística.....	35

4.5 Modelos e testes estatísticos usados .....	36
4.5.1 Teste do Qui-quadrado de independência .....	36
4.5.2 Teste de Mann-Whitney .....	37
4.5.3 Teste t (para duas amostras independentes) .....	38
4.5.4 Modelo de regressão logística .....	39
Capítulo 5 Resultados.....	40
5.1 Presença de toxicidade .....	40
5.1.1 Toxicidade génito-urinária .....	40
5.1.2 Toxicidade gastrointestinal.....	41
5.1.3 Registo dos graus máximos de toxicidade GU e GI por ano.....	43
5.2 Comparação dos dados dosimétricos pré e pós implante .....	44
5.3 Resultados da análise preliminar .....	45
5.4 Resultados da análise estatística.....	50
5.4.1 Toxicidade Génito-urinária de grau $\geq 2$ .....	50
5.4.2 Retenção Urinária de grau $\geq 2$ .....	52
5.4.3 Toxicidade Gastrointestinal de grau $\geq 2$ .....	54
5.4.4 Presença de toxicidade Gastrointestinal .....	56
Capítulo 6 Discussão.....	59
Anexo A .....	63
Anexo B.....	64
Anexo C.....	66
Bibliografia.....	67

## Lista de Tabelas

Tabela 1.1: Grupos de estadiamento/ prognóstico. ....	5
Tabela 2.1: Radionuclídeos usados em braquiterapia LDR. ....	18
Tabela 3.1: Factores preditores de toxicidade génito-urinária (excluindo retenção urinária) publicados na literatura.....	21
Tabela 3.2 Factores preditores de toxicidade génito-urinária publicados na literatura depois de 2008.	24
Tabela 3.3: Revisão da literatura - factores preditores de retenção urinária aguda.....	25
Tabela 3.4 Revisão da literatura - factores preditores de retenção urinária aguda registados em publicações a partir de 2009.....	26
Tabela 3.5 Factores preditores de toxicidade gastrointestinal publicados nas estudos apresentados neste capítulo.....	29
Tabela 3.6: Parâmetros mais promissores como preditores dos vários tipos de toxicidade, de acordo com a literatura consultada.....	29
Tabela 4.1: Características quantitativas relativas ao paciente e aos resultados dos testes e exames aplicados pré-tratamento .....	32
Tabela 4.2: Características qualitativas referentes ao paciente, ao tratamento e ao estadio da doença.	32
Tabela 4.3: Critérios de aceitação dosimétricos tidos como referência nos tratamentos de braquiterapia do IPO de Lisboa.....	33
Tabela 4.4: Dados dosimétricos pré-implante e das sementes e agulhas utilizadas no implante .....	33
Tabela 4.5: Valores dosimétricos pré-implante e dados das sementes e agulhas médios por ano .....	34
Tabela 4.6: Dados dosimétricos pós-implante.....	34
Tabela 4.7: Dados dosimétricos pós-implante médios por ano .....	34
Tabela 4.8: Listagem de todas variáveis categóricas e contínuas tidas em conta na primeira fase da análise estatística. ....	35
Tabela 4.9: Descrição dos parâmetros dosimétricos usados neste estudo .....	36
Tabela 5.1: Frequência dos graus de toxicidade dos efeitos secundários génito-urinários agudos e tardios .....	41
Tabela 5.2: Frequência dos graus de toxicidade dos efeitos secundários gastrointestinais agudos e tardios .....	42
Tabela 5.3: Frequência dos graus máximos de toxicidade génito-urinária e gastrointestinal por ano ..	44
Tabela 5.4: Comparação dos valores médios dos parâmetros dosimétricos com informação disponível pré e pós implante. Resultado do teste t aplicado a esses parâmetros .....	45
Tabela 5.5: Valores médios de diferentes parâmetros para a presença ou ausência de toxicidade GU	46
Tabela 5.6: Frequência do cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos e registo dos casos de toxicidade $GU \geq 2$ para cada caso .....	47



Tabela 5.7: Frequência do cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos e registo dos casos de retenção urinária de grau $\geq 2$ para cada caso.....	48
Tabela 5.8: Valores médios de diferentes parâmetros para a presença ou ausência de toxicidade GI..	48
Tabela 5.9: Frequência do cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos e registo dos casos de toxicidade GI para cada caso.....	49
Tabela 5.10: Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a presença de toxicidade GU de grau $\geq 2$ .....	50
Tabela 5.11: Resultados do teste de Mann-Whitney para a presença de toxicidade GU de grau $\geq 2$ ....	51
Tabela 5.12: Resultados do teste t para a presença de toxicidade GU de grau $\geq 2$ .....	51
Tabela 5.13: Resultados da análise de regressão logística para a presença de toxicidade GU de grau $\geq 2$ .....	52
Tabela 5.14: Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação .....	52
Tabela 5.15: Resultados do teste de Mann-Whitney para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação .....	53
Tabela 5.16: Resultados do teste t para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação .....	53
Tabela 5.17: Resultados da análise de regressão logística para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação .....	54
Tabela 5.18: Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a presença de toxicidade GI de grau $\geq 2$ .....	55
Tabela 5.19: Resultados do teste de Mann-Whitney para a presença de toxicidade GI de grau $\geq 2$ .....	55
Tabela 5.20: Resultados da análise de regressão logística para a presença de toxicidade GI de grau $\geq 2$ .....	56
Tabela 5.21: Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a presença de toxicidade GI .....	56
Tabela 5.22: Resultados do teste de Mann-Whitney para a presença de toxicidade GI.....	57
Tabela 5.23: Resultados do teste t para a presença de toxicidade GI.....	57
Tabela 5.24: Resultados da análise de regressão logística para a presença de toxicidade GI .....	58

## Lista de Figuras

Figura 1.1: Divisão da glândula prostática em zonas. ED - ducto ejaculatório; SV - vesícula seminal; AFS - zona fibromuscular anterior. ....	1
Figura 1.2: Corte sagital da pélvis masculina. ....	2
Figura 2.1: Gráfico dose-profundidade representativo da energia depositada no corpo por fótons de 6 MeV, com a presença de um tumor a uma distância de 10cm .....	11
Figura 2.2: Imagem de TRUS de planeamento dosimétrico intra-operatório, com contornos da próstata, uretra e recto, e linhas de isodose. ....	16
Figura 2.3: Implante das sementes na braquiterapia LDR.....	17
Figura 2.4: Exemplo de imagem de CT da dosimetria pós-implante, com a identificação das sementes, os contornos das estruturas anatómicas e as linhas de isodose.....	18
Figura 2.5: Esquema de decaimento do Iodo-125. ....	19
Figura 5.1: Incidência dos efeitos secundários génito-urinários agudos e tardios, em percentagem de pacientes .....	40
Figura 5.2: Grau máximo de toxicidade génito-urinária, aguda ou tardia, manifestada nos pacientes .	41
Figura 5.3: Graus de toxicidade génito-urinária agudos e tardios .....	41
Figura 5.4: Incidência dos efeitos secundários gastrointestinais agudos e tardios, em percentagem de pacientes .....	42
Figura 5.5: Grau máximo de toxicidade gastrointestinal, aguda ou tardia, manifestada nos pacientes	43
Figura 5.6: Graus máximos de toxicidade gastrointestinal agudos e tardios.....	43
Figura 5.7: Frequência, em percentagem, dos graus máximos de toxicidade GU por ano. ....	44
Figura 5.8: Frequência, em percentagem, dos graus máximos de toxicidade GI por ano. ....	44

## Lista de Abreviaturas

3D-CRT - Radioterapia conformacional tridimensional

ABS - *American Brachytherapy Society*

ADT – Terapêutica de privação androgénica (do inglês *androgen deprivation therapy*)

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

AUASS - *American Urological Association symptom score*

AUR – Retenção urinária aguda (do inglês *acute urinary retention*)

BT - Braquiterapia

BT-LDR – Braquiterapia de baixa taxa de dose (do inglês *low dose rate*)

BT-HDR - Braquiterapia de alta taxa de dose (do inglês *high dose rate*)

CP - Cancro da próstata

CT – Tomografia computadorizada (do inglês *computerized tomography*)

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

DVHs – Histograma Dose-Volume (do inglês *dose-volume histograms*)

GI - Gastrointestinal

GU – Génito-urinário

HT – Hormonoterapia

ICRU - *International Commission on Radiation Units*

IGRT - Radioterapia guiada por imagem (do inglês *image-guided radiation therapy*)

IMRT - Radioterapia de intensidade modulada (do inglês *intensity-modulated radiotherapy*)

IPSS - *International Prostatic Symptoms Score*

LUTS - Sintomas do aparelho urinário inferior (do inglês *lower urinary tract symptoms*)

PDR – Taxa de dose pulsada (do inglês *pulsed dose rate*)

PR - Prostatectomia Radical

PSA - Antígeno específico da próstata (do inglês *prostate-specific antigen*)

Qmax - Fluxo urinário máximo

RE - Radioterapia externa

RM – Ressonância magnética

RTOG - *Radiation Therapy Oncology Group*

SBRT - Radioterapia estereotáxica corporal (do inglês *Stereotactic Body Radiation Therapy*)

SG - Sobrevivência global

SLRB - Sobrevivência livre de recidiva bioquímica

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TNM - Tumor, gânglios, metástases (do inglês *tumor, node, metastasis*)

TRUS - Ultrassonografia transrectal (do inglês *transrectal ultrasonography*)

TURP - Ressecção transuretral da próstata (do inglês *transurethral resection of the prostate*)

UICC - *Union for International Cancer Control*

ZT – Zona de transição

# Capítulo 1 Cancro da próstata

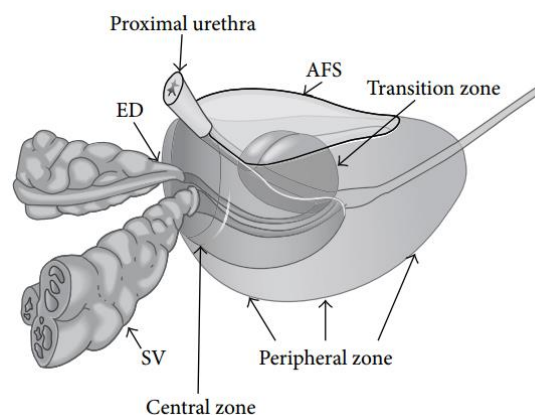
## 1.1 Anatomia da próstata

A glândula prostática é a glândula acessória de maiores dimensões do sistema reprodutor masculino, e segrega um líquido fino e alcalino que constitui parte do fluido seminal [1]. Consiste em tecido glandular e muscular dentro de uma pseudocápsula (não existindo consenso quanto à existência de uma verdadeira cápsula). A camada interna da cápsula da próstata é composta por músculo liso e a camada externa por tecido conjuntivo fibroso [2]. É descrita como tendo aproximadamente a forma e tamanho de uma noz, isto é, cerca de 4 cm de comprimento e 2 cm de largura, e de forma cônica. [1]

A próstata é dividida em quatro zonas: a zona central, a zona de transição, a zona periférica, e a zona fibromuscular anterior, e é composta por um ápex, uma base e quatro faces (anterior, posterior e infero-laterais). O ápex é o terço inferior da próstata e a base é o terço superior, que se encontra imediatamente abaixo da bexiga. A zona periférica é a zona maior, e engloba cerca de 70% do tecido glandular. Estende-se desde a base até ao ápex ao longo da face posterior e circunda a uretra distal. O aparecimento de carcinomas e prostatite crónica é mais comum nesta zona do que nas restantes.

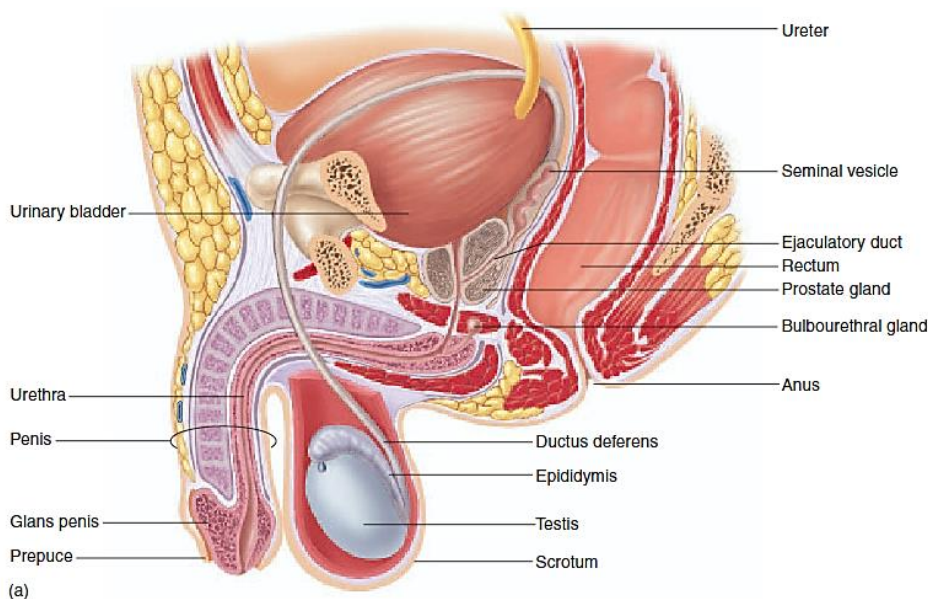
A zona central está localizada na base da próstata entre as zonas periférica e de transição e constitui cerca de 25% do tecido glandular. É uma estrutura de forma cônica que circunda os ductos ejaculatórios e diminui de largura até chegar ao *verumontanum* (local onde os ductos ejaculatórios entram na uretra). A zona de transição constitui apenas 5% do tecido glandular e consiste em dois pequenos lóbulos de tecido glandular que circundam a uretra prostática proximal na zona superior ao *verumontanum*. É esta porção do tecido glandular que aumenta de tamanho quando existe hiperplasia benigna da próstata.

A zona fibromuscular anterior forma a convexidade da face anterior da próstata e não tem tecido glandular, sendo composta por tecido muscular e fibroso. Estende-se posteriormente e lateralmente e vai ficando mais fina, formando a cápsula fibrosa que circunda a glândula prostática. A divisão zonal da próstata está representada na Figura 1.1. Aproximadamente 70% dos cancros da próstata têm origem na zona periférica. Em contraste, há uma percentagem muito pequena de casos em que as células tumorais se desenvolvem na zona central. Em 25% dos casos o cancro forma-se na zona de transição. [2]



**Figura 1.1:** Divisão da glândula prostática em zonas. ED - ducto ejaculatório; SV - vesícula seminal; AFS - zona fibromuscular anterior. Retirado de [2]

A próstata está localizada posteriormente à porção inferior da sínfise púbica, anteriormente ao recto, inferiormente à bexiga, e circunda a uretra prostática na sua saída da bexiga (Figura 1.2) [1] A base da próstata encontra-se adjacente ao colo da bexiga e a uretra prostática entra no interior da próstata perto da face anterior. A face posterior é triangular e sem convexidades e assenta na parede anterior do recto (permitindo assim o exame por toque rectal). Apenas uma fina camada de tecido conjuntivo separa a próstata e as vesículas seminais do recto. Na parte posterolateral da próstata encontra-se o plexo venoso periprostático interligado com artérias, nervos e vasos linfáticos. No seu conjunto, estas estruturas são chamadas de feixes neurovasculares, sendo que estes contêm fibras nervosas que são importantes para uma função erétil normal.[2]



**Figura 1.2:** Corte sagital da pélvis masculina. Retirado de [1]

## 1.2 Epidemiologia

O cancro da próstata (CP) é o tipo de cancro mais comum em idosos do sexo masculino (> 70 anos) na Europa. A sua incidência e mortalidade variam significativamente a nível global. Contudo, nos países ocidentais, é o tipo de cancro não cutâneo mais comum, afectando aproximadamente 1 em cada 6 homens.[2] É nos países desenvolvidos que representa uma preocupação de saúde mais significativa, dada a maior percentagem de população envelhecida relativamente aos países em desenvolvimento. A incidência é maior na Europa Norte e Ocidental, mas na Europa Este e Sul as taxas de incidência mostram também um aumento contínuo.

Embora tenha uma incidência significativa (e a aumentar, devido a um maior número de diagnósticos a acontecer mais cedo), a taxa de mortalidade associada tem estado em declínio significativo desde meados da década de 90 [2]. De forma geral, durante a última década, as percentagens de sobrevivência a 5 anos aumentaram gradualmente de 73.4% em 1999-2001 para 83.4% em 2005-2007.

Na Europa, a taxa de incidência é de 214 casos por 1000 homens, ultrapassando as taxas dos cancros do pulmão e cólon. Nos países desenvolvidos, o cancro da próstata representa aproximadamente 15% dos cancros que afectam os homens, em comparação com apenas 4% nos

países em desenvolvimento [3]. Em Portugal, no ano 2014, o cancro da próstata foi responsável por 6.8% dos óbitos por tumores malignos, com um aumento de 0.2% relativamente ao ano anterior. Registaram-se 1791 mortes causadas pela doença, sendo que 94.7% eram homens com idade superior a 65 anos [4].

Devido ao aumento previsto tanto da esperança média de vida como da incidência do cancro da próstata, é esperado um aumento substancial da sobrecarga económica da doença na Europa. Estima-se que os custos totais do cancro da próstata na Europa excedam os 8.43 biliões €, sendo que a maior parte dos custos diz respeito ao primeiro ano após o diagnóstico. [5]

Embora não sejam bem conhecidos os factores que determinam o risco de desenvolver cancro da próstata, existem 3 factores de risco comprovados:

- Envelhecimento;
- Etnicidade;
- Hereditariedade.

Acredita-se que alguns factores externos possam ter um papel importante no risco de progressão da doença. Não há, contudo, até à data, evidência suficiente para que sejam recomendadas alterações ao estilo de vida de forma a diminuir o risco de desenvolver a doença. [5]

### **1.3 Classificação**

A classificação de tumores tem como objectivo agrupar pacientes com resultados clínicos semelhantes. Isto permite comparar dados clínicos e patológicos obtidos de diferentes hospitais do mundo e recomendar planos de tratamento apropriados. [6]

#### **Estadiamento do cancro da próstata**

Os sistemas de classificação usados para avaliar o estadio do cancro da próstata são os sistemas TNM e o de Jewett [2]. O sistema de Jewett foi introduzido em 1975 e tem sido modificado desde então. Em 1997, o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a *Union for International Cancer Control* (UICC) introduziram o sistema TNM (tumor, gânglios, metástases), que emprega também subcategorias para o estadio T. O elemento T descreve o tamanho do tumor e se invade ou não estruturas adjacentes; o N descreve o envolvimento de gânglios linfáticos locais; e o M descreve o espalhamento do tumor para outros órgãos ou ossos. É o sistema mais usado e é mundialmente reconhecido para a classificação de tumores. [6] A versão do sistema TNM actualizada mais recentemente é a da 7ª edição e pode ver-se no anexo A.

Um dos aspectos mais importante a avaliar é se o tumor está confinado à glândula prostática ( $\leq T2$ ) ou se se estende para lá da próstata ( $\geq T3$ ). De forma geral, os tumores  $\geq T3$  mostram só extensão extraglandular ou combinada com invasão do feixe neurovascular e/ou das vesículas seminais. A alta resolução espacial e a demarcação precisa da cápsula da próstata na ressonância magnética permite que sejam avaliados estes aspectos que tão importantes são para a definição do estadio.[2][6]

### ***Gleason score***

O *score* de Gleason é um sistema histopatológico usado para classificar o grau de diferenciação das células do cancro da próstata. Este sistema de classificação é constituído pela soma de dois *scores*: o primeiro representa o *score* das células tumorais mais prevalentes e o segundo o das segundas mais prevalentes. Cada *score* pode tomar os valores de 1 a 5, sendo 1 bem diferenciado e 5 indiferenciado, dando um mínimo possível de 2 e um máximo de 10. Regra geral, os *Gleason scores* inferiores a 7 são considerados de baixo risco, os de 7 de risco intermédio, e os superiores a 7 de risco elevado. A experiência até agora mostra que os pacientes com *Gleason score* de 7 com predomínio de grau 3 (3+4=7) apresentam melhor prognóstico que aqueles com predomínio do grau 4. Para além disso, os tumores 4+3=7 mantêm-se confinados à próstata em apenas 43% dos casos, em comparação com 54% dos casos para os tumores 3+4=7. A diferença no risco e probabilidade de extensão para lá da próstata para os *scores* 3+4 e 4+3 tem uma grande importância na escolha do tratamento apropriado. A braquiterapia de baixa taxa de dose, em particular, é um tratamento localizado com efeitos pouco significativos em zonas para lá da próstata devido ao rápido *fall-off* da dose das sementes usadas.

### **Antigénio específico da próstata (PSA)**

O PSA é uma proteína produzida pela próstata que está presente no sangue. Existem vários processos na próstata que podem levar a um aumento do nível do PSA (ex: infecção, hipertrofia benigna ou cancro), mas este é desde há muito usado como marcador para a presença de cancro da próstata, preditor do estadio do tumor e indicador do prognóstico geral para o paciente. [6]

A *American Brachytherapy Society* (ABS) recomenda a seguinte definição para os grupos de risco: [7]

Baixo risco – Pacientes com todas as seguintes características:

- $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$
- *Gleason score*  $\leq 6$
- Estadio clínico  $\leq \text{T2a}$

Risco intermédio – Pacientes com uma ou mais das seguintes características:

- PSA entre 10 e 20 ng/ml
- *Gleason score* de 7
- Estadio clínico T2b ou T2c

Alto risco – Pacientes com uma ou mais das seguintes características:

- $\text{PSA} > 20$
- *Gleason score* entre 8 e 10
- Estadio clínico T3a



Usando o sistema de classificação TNM e os valores de PSA e do Gleason *score*, faz-se também a classificação em grupos de estadiamento, do I ao IV (Tabela 1.1).

**Tabela 1.1:** Grupos de estadiamento/ prognóstico. Adaptado de [8]

Grupo	T	N	M	PSA	Gleason
<b>I</b>	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X	X
<b>IIA</b>	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 <20	≤6
	T2a	N0	M0	<20	≤7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
<b>IIB</b>	T2b	N0	M0	X	X
	T2c	N0	M0	Qualquer	Qualquer
	T1-2	N0	M0	≥20	Qualquer
	T1-2	N0	M0	Qualquer	≥8
<b>III</b>	T3a-b	N0	M0	Qualquer	Qualquer
<b>IV</b>	T4	N0	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	N1	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

X – Não pode ser determinado. Quando ou o valor do PSA ou do Gleason *score* não estão disponíveis, o grupo é determinado pelo estadiamento T e pelo PSA ou Gleason score, aquele que estiver disponível.

## 1.4 Diagnóstico

As ferramentas principais para o diagnóstico do cancro da próstata são o exame por toque rectal (DRE - Digital Rectal Examination), a determinação da concentração sérica do PSA, e biópsia guiada por ultrasonografia trans-rectal (TRUS). Em aproximadamente 18% dos pacientes, o cancro da próstata é detectado somente pelos resultados do exame de toque rectal, independentemente do nível de PSA. Um resultado suspeito num exame por toque rectal em pacientes com nível de PSA ≤2 ng/ml tem um valor preditivo positivo de 5-30%. O nível de PSA é um parâmetro contínuo: quanto mais elevado o seu valor, mais provável a existência de cancro da próstata. Contudo, é também sabido que homens com valores baixos de PSA podem também ter cancro da próstata.

A necessidade de fazer biópsias da próstata deve ser determinada com base no nível de PSA, num resultado suspeito no exame por toque rectal, na idade do paciente e na existência de comorbilidades. O primeiro valor elevado do nível de PSA não deve levar a que seja feita uma biópsia nessa altura. O nível de PSA deve ser determinado de novo após algumas semanas, excepto para valores muito altos de PSA (>20 ng/ml), depois de ter sido excluída a hipótese de prostatite. Na primeira biópsia, os sítios das amostras a recolher devem ser o mais lateral e posteriormente possível na parte periférica da próstata, e devem ser obtidas amostras adicionais de zonas suspeitas detectadas no exame por toque rectal. Alguns factores podem indicar a necessidade de repetir a biópsia, como níveis de PSA persistentemente elevados ou a aumentar, exame por toque rectal suspeito ou proliferação atípica de pequenos ácinos. A altura ideal para ser feita é incerta, mas quanto mais tarde a

segunda biópsia for feita, maior a taxa de detecção. Se continuar a haver suspeita clínica de cancro da próstata mesmo com biópsia negativa, pode ser feita uma ressonância magnética multiparamétrica (inclui ponderação em T2 e pelo menos duas técnicas funcionais – como RM de difusão e perfusão) para tirar dúvidas da existência de cancro da próstata, seguida de biópsia da área suspeita guiada por TRUS. O papel das biópsias transperineais é controverso, uma vez que não há evidência de que tenham vantagens comparativamente com as biópsias transrectais.

O diagnóstico final é determinado com base nas examinações histológicas. Para cada local da próstata analisado, deve ser registada a proporção de positivos para carcinoma e o *score* de Gleason. Caso se verifique, deve também ser registada a ocorrência de extensão extraprostática. [3]

## 1.5 Métodos de tratamento

O controlo terapêutico do cancro da próstata tem-se tornado gradualmente mais complexo devido à disponibilidade de diferentes opções terapêuticas, cada uma mais ou menos indicada para cada estadio clínico. As terapêuticas mais usadas no tratamento ou controlo do cancro da próstata são a cirurgia, a radioterapia (externa e braquiterapia) e a terapêutica de privação androgénica (ADT, *androgen deprivation therapy*). [3]

### Cancro da próstata de baixo risco

#### Vigilância activa

Pacientes com cancro da próstata de baixo risco não são tratados inicialmente mas são seguidos e depois tratados se, durante o acompanhamento, se verificar progressão ou houver suspeitas de progressão da doença. O objectivo é reduzir o sobre-tratamento de doentes com CP de baixo risco, uma vez que há evidência de que têm uma taxa de sobrevivência (relativa à doença) de 80-90% a 20 anos. Assim, a vigilância activa pode levar a que não sejam feitos tratamentos a pacientes com mais de 70 anos ou com esperança de vida inferior a 10 anos, enquanto em pacientes mais novos pode levar a que seja adiado um possível tratamento durante anos. Os critérios de elegibilidade para que não sejam feitos, à partida, tratamentos efectivos são:

- Cancro confinado à próstata (T1–T2)
- *Gleason score*  $\leq 6$
- Menos de 50% de cada biópsia positivo para cancro
- PSA  $<10$  ng/ml.

### Prostatectomia Radical

A prostatectomia radical é o único tratamento cirúrgico para o tratamento do CP localizado. Este tratamento mostrou, em dois ensaios clínicos prospectivos randomizados, ter benefícios a nível de sobrevivência (cancro-específica) comparativamente com a vigilância activa. Contudo, a idade dos pacientes teve um impacto grande, sendo que os benefícios a nível de sobrevivência e ausência de metástases só se verificaram em pacientes com idade inferior a 65 anos. Um outro estudo mostrou haver uma grande variação na predição individual dos benefícios da cirurgia, dependendo da idade e das características do tumor. Estes e outros resultados sugerem que não é justificável realizar prostatectomia radical em pacientes com *Gleason score* 6, estadio T1 ou com idade superior a 70 anos. Por outro lado, este procedimento parece beneficiar pacientes com *Gleason score* 8 ou *Gleason* 7 e estadio T2. Portanto só existe vantagens na realização de cirurgia em comparação com a vigilância activa em pacientes com risco de progressão da doença intermédio ou alto e com idade inferior a 65 anos.

### Terapia com radiação

A radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) continua a ser o tratamento *standard* de radioterapia externa em muitos países e instituições. Contudo, a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), que é uma optimização da 3D-CRT, tem vindo a ser mais amplamente utilizada devido à sua capacidade de aumentar a dose sem aumentar a toxicidade aguda ou tardia. Para o CP de baixo risco é recomendada uma dose  $\geq 74$  Gy uma vez que resulta numa taxa maior de ausência de recidiva bioquímica em comparação com uma dose inferior.

A braquiterapia como monoterapia é uma técnica segura e eficaz no tratamento do cancro da próstata de baixo risco. Existe consenso nos seguintes critérios de elegibilidade para a sua aplicação:

- Estadio T1c–T2a, N0, M0;
- *Gleason score*  $\leq 7$  determinado em pelo menos 12 biópsias;
- Nível de PSA inicial  $\leq 10$  ng/ml;
- $\leq 50\%$  das amostras da biópsia positivas para cancro;
- Volume da próstata  $< 50$  ml;
- *Score* de IPSS inicial  $\leq 17$ . Este *score* (que pode ir de 0 a 35) reflecte a gravidade dos sintomas urinários do paciente através de um questionário preenchido juntamente com o médico;
- Não ter feito ressecção transuretral da próstata (ou TURP, *transurethral resection of the prostate*).

O artigo de revisão de 2008 de Voulgaris *et al.* [9] apresenta resultados de várias publicações de diferentes instituições em que se fez implante permanente e com taxas de não recidiva a 5 e 10 anos de 71% a 93% e de 65% a 85%, respectivamente.

## Cancro da próstata de risco intermédio e alto

### Prostatectomia Radical

Não existe consenso quanto ao tratamento ideal para pacientes com cancro da próstata localizado de alto risco. No entanto, a PR é a principal escolha como primeiro passo em pacientes com baixo volume tumoral. Dos pacientes tratados primariamente com cirurgia, mais de metade requerem eventualmente tratamento adicional com radioterapia externa ou hormonoterapia. Segundo um estudo de 2010 com 712 pacientes de alto risco que fizeram PR [10], a taxa de sobrevivência cancro-específica varia entre 65% e 95% - sendo o elemento diferenciador o *score* de Gleason (com taxas maiores de sobrevivência para valores mais baixos deste).

### Terapia com radiação

Para cancro da próstata de risco intermédio há três opções de tratamento principais:

- Radioterapia externa;
- Combinação de radioterapia externa com braquiterapia de baixa/alta taxa de dose;
- ADT de curta duração (4–6 meses) combinada com radioterapia externa.

O tratamento concomitante de hormonoterapia (com ou sem neoadjuvante) durante 3 anos é mandatário e representa já um procedimento *standard* no controlo do cancro da próstata de alto risco. [3]

## 1.6 Follow-up

Os pacientes sujeitos a uma terapia curativa são depois acompanhados no sentido de se averiguar os resultados oncológicos de curto e longo prazo, efeitos secundários ou complicações após a terapia, dar apoio psicológico, e para se discutir a possibilidade de um segundo tratamento ou abordagem, caso necessário.

A medição do PSA é uma parte fundamental no acompanhamento pós tratamento. A recidiva nos valores de PSA precede com frequência a recidiva clínica. Quando se fala dos valores de PSA, o nadir representa o valor mais baixo atingido após o tratamento. Um nadir inferior a 0.5 ng/ml está associado a um *outcome* favorável depois do tratamento de radioterapia, embora o valor ideal seja controverso. O intervalo de tempo até que seja atingido o nadir pode ir até 3 anos após o tratamento ou mais. A recidiva bioquímica é actualmente definida como um aumento do valor de PSA 2 ng/ml acima do nadir. É possível haver reincidência local após um tratamento sem que haja associado um aumento dos níveis de PSA. Contudo, isto só tem sido visto em pacientes com tumores indiferenciados. A medição do PSA e o exame por toque rectal são a combinação mais útil para avaliar o controlo do

tumor num primeiro *follow-up* após o tratamento de braquiterapia. Em casos com patologia favorável (sem extensão extra-prostática, Gleason *score* < 8) pode ser feita só a medição dos níveis de PSA.

As técnicas de imagem (TRUS, CT, cintigrafia, RM) não fazem parte da rotina de acompanhamento. O seu uso justifica-se apenas em pacientes com recidiva bioquímica.

Os pacientes devem ser acompanhados com maior atenção durante o período inicial pós-tratamento, em que o risco de insucesso é maior. A primeira consulta clínica tem como principal objectivo averiguar as complicações advindas do tratamento. É recomendado que a medição do PSA, o exame por toque rectal e o historial clínico geral do paciente sejam feitos aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento, a cada 6 meses até aos 3 anos, e a partir daí anualmente. No entanto, as características do tumor e do paciente podem levar a que haja uma alteração no agendamento do acompanhamento. [5]

Os pacientes diagnosticados com cancro da próstata e que fazem tratamento são geralmente seguidos por mais de 10 anos ou até que, por terem idade muito avançada, se considere que o *follow-up* é desnecessário. [3]

## Capítulo 2 Braquiterapia no tratamento do cancro da próstata

### 2.1 Terapia com radiação em oncologia

A descoberta da radioactividade foi feita por Henri Becquerel em 1896, sendo que teve início com a descoberta dos raios-X por Wilhelm Conrad Roentgen, em 1895. A radiação e o conhecimento das emissões radioactivas constituem hoje em dia uma parte essencial no tratamento do cancro, sendo que mais de metade das pessoas com cancro faz tratamento com radiação. [11]

A radiação ionizante consiste em radiação electromagnética com energia suficiente para ionizar átomos. Pode ser conseguida através de tubos de raios-X, aceleradores ou, como no caso da braquiterapia LDR e HDR, a partir do decaimento de um isótopo radioactivo. A radiação ionizante afecta as células a nível molecular causando quebras nas cadeias de ADN. Em células normais, os mecanismos de reparação do ADN funcionam no sentido de reverter esta quebra. Em células tumorais, no entanto, estes mecanismos de reparação estão muitas vezes afectados e as células são menos capazes de recuperar dos danos causados ao ADN. Como resultado destes danos dá-se a morte celular. O objectivo da terapia com radiação é, então, conseguir causar o máximo de danos irreparáveis nas células tumorais e, ao mesmo tempo, minimizar os danos causados nos tecidos saudáveis. [12]

As células tumorais tendem a dividir-se mais rapidamente e de forma descontrolada. As terapias que usam radiação matam as células cancerígenas que estão no processo de divisão, mas também afectam as células que se estão a dividir nos tecidos saudáveis. O dano causado às células saudáveis causa efeitos secundários indesejados. A terapia com radiação envolve sempre um equilíbrio entre a destruição das células cancerígenas e a minimização do dano causado às células de tecidos saudáveis. A radiação nem sempre destrói células tumorais ou saudáveis de imediato (efeito directo). Pode levar dias ou até mesmo semanas de tratamento até que as células comecem a morrer, e estas podem continuar a morrer meses depois do fim do tratamento (efeito indirecto, causado pela formação de radicais livres que reagem com as moléculas de ADN). Os tecidos que crescem depressa, como a pele ou a medula óssea, são geralmente afectados de forma imediata. Nos tecidos mamário, nervoso e ósseo, por exemplo, os efeitos da radiação só se manifestam mais tarde. Por esta razão, os tratamentos com radiação podem causar efeitos secundários que podem não aparecer até algum tempo após o tratamento.

A maioria dos tratamentos com radiação são considerados tratamentos locais porque a radiação é direccionada a uma área do corpo específica e só as células presentes nessa área são afectadas. A maior parte dos tratamentos com radiação não consegue chegar a todas as partes do corpo, o que significa que não são úteis no tratamento de cancros que se espalharam para partes distantes. A radiação é usada para tratar o cancro de várias formas.

- Para curar ou diminuir tumores em estadios iniciais

Alguns tumores são muito sensíveis à radiação. Nestes casos, pode usar-se somente radiação para diminuir o tamanho do tumor ou destruí-lo completamente. Às vezes são feitos alguns ciclos de quimioterapia primeiro para reduzir o tamanho do tumor. Para outros cancros, a radiação pode ser usada antes da cirurgia (terapia neoadjuvante) para diminuir o tamanho do tumor, ou após a cirurgia para ajudar a evitar recidivas (terapia adjuvante). Para certos cancros que podem ser curados tanto com radiação como com cirurgia, o tratamento com radiação pode ser preferido em detrimento da cirurgia

porque pode, às vezes, preservar a função do órgão (como no caso da laringe ou do anus). No tratamento de alguns tipos de cancro, a radiação pode também ser usada juntamente com a quimioterapia. Isto é feito porque alguns fármacos da quimioterapia actuam como radiosensibilizadores – tornam as células tumorais mais sensíveis à radiação.

- Evitar que o cancro reincida noutras zonas

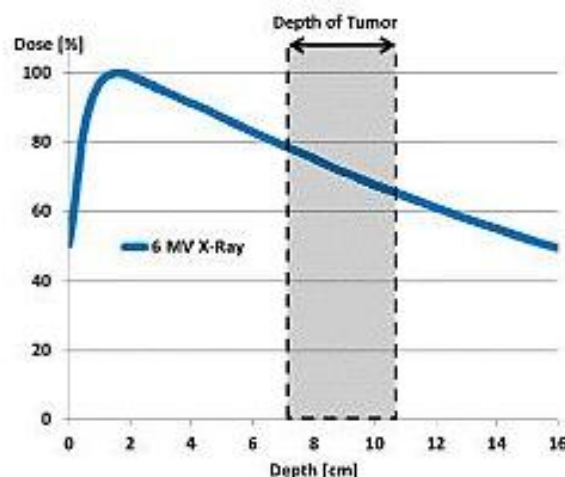
Se se sabe que as células cancerígenas presentes num órgão têm tendência a espalhar-se para uma determinada zona, assume-se muitas vezes que algumas células do tumor já se espalharam para aí, mesmo que os exames não o mostrem. Essa zona pode ser tratada para evitar que aí se desenvolvam novas células tumorais. Às vezes este tratamento preventivo é feito ao mesmo tempo que o curativo, especialmente se a área de prevenção for perto do tumor.

- Tratar sintomas causados por tumores em estadio muito avançado

Alguns tumores espalham-se demasiado para que possa haver cura mas, ainda assim, alguns destes podem ser tratados de forma a ficarem mais pequenos para que o paciente se possa sentir melhor. A radiação pode ajudar a aliviar sintomas como dor e dificuldade em engolir ou respirar.

As principais formas de tratamento do cancro com o uso de radiação são a radioterapia externa, a braquiterapia e os radiofármacos.

A radioterapia externa (RE) é o tipo de terapia com radiação mais usado, e usa geralmente feixes de fótons gerados por um acelerador linear. Pode ser usada para tratar áreas do corpo de grandes dimensões e pode também tratar mais do que uma área, como o tumor principal e gânglios linfáticos vizinhos. O tratamento é, geralmente, feito diariamente por um período de várias semanas, em que o paciente não fica internado. A radiação é direccionada para o tumor mas na maioria dos casos afecta também tecido saudável no seu trajecto até ao tumor e depois para fora do corpo. Na Figura 2.1. está ilustrada a relação dose-profundidade no corpo humano para fótons de 6 MeV.



**Figura 2.1:** Gráfico dose-profundidade representativo da energia depositada no corpo por fótons de 6 MeV, com a presença de um tumor a uma distância de 10cm. Retirado de [13]

A radioterapia conformacional tridimensional é a técnica convencional de radioterapia externa, sendo que existem outras técnicas, que se encontram também já amplamente implementadas e se consideram cuidados *standard* na prática clínica, como sejam a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a radioterapia guiada por imagem (IGRT) e a radioterapia estereotáxica corporal (SBRT). A radioterapia conformacional tridimensional, ou 3D-CRT, faz uso de imagens anatómicas para mapear o tratamento com radiação a um nível tridimensional. De acordo com este mapeamento, são enviados feixes de radiação a partir de vários ângulos [14]. A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) permite a modulação dos feixes de radiação, o que por sua vez permite que diferentes partes do corpo recebam doses diferentes. É uma técnica particularmente importante quando se quer tratar um tumor que está muito perto de órgãos vitais. Na radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) são enviados poucos feixes de radiação muito energéticos para áreas pequenas do corpo. É uma técnica usada para tratar tumores bem definidos de dimensões reduzidas que não estejam no cérebro. A radioterapia guiada por imagem (IGRT) faz uso de várias modalidades de imagiologia antes e durante o decorrer da terapia. As imagens são obtidas não só para verificar o correcto posicionamento do paciente mas também para identificar mudanças no tamanho ou posição do tumor e tecidos vizinhos para que possam ser feitos ajustes ao plano já definido. [15]

Os radiofármacos são moléculas compostas por radionuclídeos e fármacos com características farmacológicas específicas. Podem ser introduzidos numa veia, tomados oralmente, ou colocados numa cavidade corporal. Dependendo do medicamento e de como é administrado, os radionuclídeos chegam a várias partes do corpo para tratar o cancro ou aliviar os sintomas libertando radiação (geralmente sob a forma de partículas alfa e beta). São usados em pequenas quantidades para exames imagiológicos (tipicamente com radionuclídeos que emitem radiação gama) e em quantidades maiores para entrega de radiação no tratamento de doenças oncológicas. [11]

A braquiterapia (BT) é um tipo de radioterapia no qual a radiação é entregue directamente ao tumor a partir de uma fonte radioactiva colocada dentro ou adjacente ao tumor. Tem já um longo historial no tratamento do cancro, sendo que a primeira prática desta técnica foi há mais de 100 anos. Nas últimas décadas têm havido avanços significativos nas técnicas e tecnologias usadas em braquiterapia, assim como centenas de publicações sobre a sua aplicação e sucesso em oncologia. Isto aliado à experiência significativa adquirida a nível global fez com que a braquiterapia fosse incorporada a nível mundial nas *guidelines* de tratamento para muitos dos tipos de cancro mais comuns, incluindo o cancro da próstata.

Os desenvolvimentos nas técnicas de braquiterapia levaram a que a fonte radioactiva possa ser posicionada de forma precisa na zona alvo. Como a fonte irradia apenas até pequenas distâncias (reduzindo assim o risco de causar danos a tecidos saudáveis), a braquiterapia é um tipo de radioterapia altamente conformacional. Este é, obviamente, um objectivo importante a atingir em radioterapia – conseguir os efeitos clínicos e biológicos desejados no tumor, poupando ao mesmo tempo os tecidos saudáveis. Novas formas de radioterapia externa tentam também atingir esse objectivo, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), mas não são tão bem sucedidas nesse aspecto e conseguem-no a custos mais elevados. No entanto o uso de braquiterapia está limitado a estadios iniciais, e existem alguns critérios de elegibilidade, como se poder ver detalhado mais à frente no subcapítulo 2.3.

Os benefícios da entrega de radiação a partir do interior do corpo são:

- A dose é entregue de forma precisa à zona tumoral alvo;
- A dose recebida pelos tecidos saudáveis é minimizada;



- Os tempos de tratamentos são mais curtos do que na radioterapia tradicional;
- Permite que haja uma intensificação da dose segura e eficaz;
- Tem custos mais baixos. [16]

Existem vários tipos de braquiterapia, que diferem em função da colocação das fontes de radiação, e da intensidade de radiação administrada e duração de administração. Em função da colocação da fonte, a braquiterapia pode ser intersticial ou intracavitária. Na intersticial a fonte de radiação é colocada directamente dentro ou perto do tumor, como no caso do cancro da próstata. Na intracavitária a fonte de radiação é colocada numa cavidade do corpo, como recto, útero ou vagina. Os implantes intracavitários são sempre de natureza temporária e de curta duração, enquanto os intersticiais podem ser temporários ou permanentes.

Com base na taxa de dose da radiação emitida, podem distinguir-se dois tipos de braquiterapia que são mais usados na prática clínica: a braquiterapia LDR (*low dose rate*) e a HDR (*high dose rate*). A LDR envolve o implante permanente de várias fontes radioactivas de baixa taxa de dose, e a HDR o implante temporário de uma fonte de alta taxa de dose. Estes dois tipos de braquiterapia encontram-se mais detalhados no sub-capítulo 2.3.

Existe ainda uma outra modalidade, a braquiterapia PDR (*pulsed dose rate*), que usa uma fonte de radiação mais forte que a usada na BT-LDR e fornece uma série de emissões com duração entre 10 a 30 minutos, de hora a hora, o que totaliza aproximadamente a mesma dose total administrada na BT-LDR. [17]

## 2.2 Background da braquiterapia prostática

O primeiro uso conhecido da braquiterapia no tratamento do cancro da próstata foi em 1909, por Pasteau e Degrais. Consistiu no implante transuretral de uma cápsula de rádio na uretra prostática. Ainda que o tratamento tenha sido moderadamente eficaz, causou danos significativos na mucosa uretral e não tratava com dose suficiente a periferia da glândula prostática.

Alguns anos mais tarde, um urologista do *New York's Memorial Hospital*, Benjamin Stockwell Barringer, começou a usar o radão (primeiro resultante do decaimento do rádio) no tratamento do cancro da próstata. O radão oferecia uma solução para vários dos problemas do rádio que impediam que este fosse amplamente utilizado. Primeiro, o tempo de meia vida do radão (alguns dias, contrastando com os 1600 anos do rádio) fazia com que pudesse ser usado para implantes permanentes, uma vez que as fontes de radão ficariam sem actividade dentro de semanas. Depois, o radão ocupa um volume mais pequeno por unidade de actividade que o rádio e possibilitaria, portanto, que as cápsulas usadas no tratamento fossem mais pequenas. Estas vantagens levaram a que o radão fosse o primeiro isótopo usado em braquiterapia permanente.

A braquiterapia teve um desenvolvimento lento nas décadas que se seguiram. Os implantes eram feitos tipicamente por técnica aberta pelo períneo, e havia poucos procedimentos ou práticas estandardizadas. Consequentemente, durante a primeira metade do século 20, a braquiterapia era vista como um tratamento muito ineficaz e com muitos riscos. Em 1951, contudo, cresceu de novo o interesse na braquiterapia quando um investigador descreveu a injeção de uma solução coloidal de ouro radioactivo na glândula prostática. Seguiram-se outros avanços, incluindo a introdução de fontes de iodo radioactivo (I-125) no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* no fim da década de 60.

Durante as décadas de 70 e 80 a prática da braquiterapia no tratamento do cancro da próstata cresceu muito, e o implante era maioritariamente feito por técnica aberta retropúbica. Esta técnica, embora representasse uma melhoria relativamente aos métodos anteriores, continuava a trazer demasiadas preocupações a nível de morbilidade e foi sendo sujeita a variações significativas no posicionamento das sementes. Ainda assim, durante este período houve uma grande melhoria das técnicas usadas até ao ponto de, no fim da década de 80, a braquiterapia estar já a ser amplamente utilizada. Desde essa altura foram introduzidos alguns desenvolvimentos importantes.

Em 1986 foi introduzido o Paládio (Pd-103) como radionuclídeo alternativo para o implante permanente. Adicionalmente foram feitos avanços na tomografia computadorizada, ultrassom e ressonância magnética que permitiram aos clínicos delinear melhor a próstata, facilitando assim uma localização mais precisa das fontes radioactivas. No ultrassom, a visualização biplanar com transdutores internos que se movem independentemente na sonda são agora a norma, melhorando o conforto do paciente e minimizando os movimentos e deformação da próstata. A ultrassonografia transrectal (TRUS) é a base do planeamento operativo, com a ajuda de softwares e scans de tomografia computadorizada para a avaliação da dosimetria pós-implante.

Finalmente, a técnica de implante mudou do procedimento cirúrgico aberto para o implante transperineal guiado por agulhas, resultando em melhorias na morbilidade e no *outcome*. A técnica progrediu até ser agora minimamente invasiva e com uma duração de tratamento de 1 a 2 horas. [12]

## 2.3 Tipos de braquiterapia prostática e elegibilidade dos pacientes

Existem duas técnicas de braquiterapia para o tratamento do cancro da próstata: BT de baixa taxa de dose, ou LDR (do inglês *low-dose rate*), e BT de alta taxa de dose, ou HDR (do inglês *high-dose rate*).

### Braquiterapia de baixa taxa de dose (LDR)

Na braquiterapia LDR a fonte radioactiva é implantada de forma permanente na próstata com o uso de agulhas apropriadas. As fontes de Iodo-125 e Paládio-103 entregam a dose total (tipicamente 125 – 145 Gy) a uma taxa de dose muito baixa (<40 cGy/h). [16]

O implante permanente de sementes radioactivas como o Iodo-125 permite uma grande entrega de dose intraprostática por um período de 6 meses. A taxa de dose média é cerca de 10 cGy/h. O rápido *fall-off* de dose numa distância de poucos milímetros poupa as estruturas adjacentes mas pode resultar numa cobertura incerta do tecido periprostático. Devido às margens de tratamento inconsistentes, a braquiterapia LDR é maioritariamente usada para cancros da próstata de baixo risco ou, se usado para cancro de risco intermédio ou alto, é combinada com radioterapia externa para assegurar a cobertura de zonas extracapsulares para onde a doença se tenha estendido.

Para cancros de baixo risco, a braquiterapia LDR como monoterapia constitui uma opção de tratamento altamente eficaz, conseguindo geralmente níveis de PSA indetectáveis em 4-7 anos. Vários investigadores reportaram que as recidivas locais são pouco comuns, geralmente menos de 5% e atingindo valores tão baixos como 1-2%. Nos casos em que a doença é de baixo risco, a privação androgénica só é indicada para diminuição do volume de próstatas cujo tamanho impossibilite o implante devido à existência de interferência do arco púbico. Para cancros de risco intermédio, a

braquiterapia pode ser usada como monoterapia, especialmente se o tumor for pequeno e com um único factor adverso (PSA > 10 ng/ml ou *Gleason score*  $\geq 7$ ). Para volumes tumorais consideráveis, a combinação com 6 meses de privação androgénica é uma abordagem comum. No entanto, para cancros da próstata de risco intermédio a abordagem com *outcomes* mais favoráveis parece ser a combinação de radioterapia externa com braquiterapia. [18]

Existe consenso nos seguintes critérios de elegibilidade para o tratamento [5]:

- Estadio T1b-T2a, N0, M0;
- *Gleason score* < 6, determinado por um número de biópsias adequado;
- PSA inicial < 10 ng/ml;
- < 50% das amostras da biópsias têm células tumorais;
- Volume prostático < 50 cm<sup>3</sup>;
- *Score* de IPSS < 12.

A braquiterapia LDR é contra-indicada nos seguintes pacientes:

- Com historial de ressecção transuretral extensiva da próstata (TURP)
- Com sintomas urinários obstrutivos pré-tratamento
- Com cancro da próstata de risco intermédio ou elevado

A EAU, *European Association of Urology*, não recomenda o tratamento com BT-LDR a pacientes com *score* de IPSS  $\geq 8$ , já que estes pacientes podem ter maior risco de obstrução após o procedimento. [6]

### Braquiterapia de alta taxa de dose (HDR)

Na braquiterapia HDR é colocada temporariamente uma fonte de Irídio-192 de elevada taxa de dose no tecido alvo com recurso a agulhas. Tal como na braquiterapia LDR, o procedimento é guiado por ultrassonografia transrectal. De acordo com a *International Commission on Radiation Units (ICRU)*, considera-se alta taxa de dose se a taxa de dose for superior a 12 Gy/h. Cada sessão tem uma duração de 60 a 90 minutos, e é repetida tipicamente 2 a 4 vezes no período de um ou dois dias até que seja entregue a dose total do tratamento. [16]

O tratamento geralmente é feito em apenas 6-8 minutos, com uma taxa de dose de cerca de 100 Gy/h, sendo semelhante à de um acelerador linear e cerca de 1000 vezes superior à da baixa taxa de dose. Em teoria isto poderia resultar em danos consideráveis aos tecidos normais, mas não é o que acontece na prática. A combinação de tempos curtos de tratamento, visualização 3D das relações anatómicas e das posições das agulhas, e da optimização das doses para criar isodoses em redor da uretra e recto permitem um grande controlo sobre a entrega de dose.

A braquiterapia HDR é uma forma de hipofraccionamento, entregando uma dose por fracção maior do que o normal, num número mais pequeno de tratamentos. Esta técnica tem tido uso clínico desde há mais de duas décadas, e conta com vários resultados de médio e longo prazo publicados. [18]

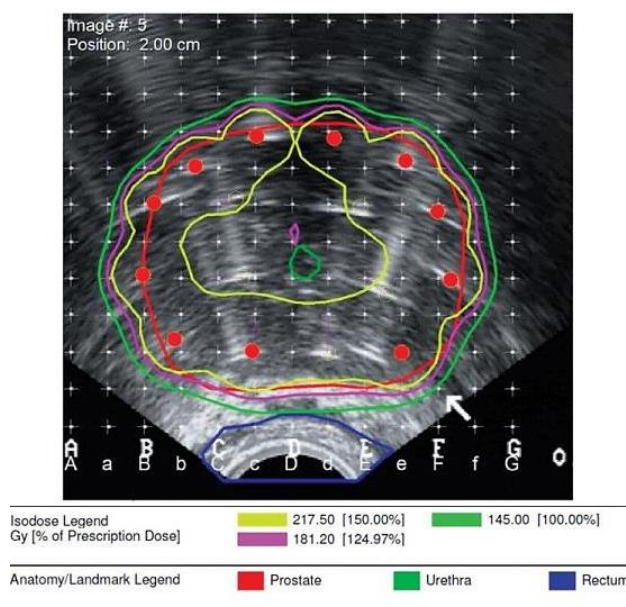
## 2.4 Procedimento em braquiterapia prostática LDR

O procedimento da braquiterapia prostática LDR consiste em 3 partes: planeamento do tratamento, implante, e avaliação pós-implante.

No planeamento do tratamento é gerada uma distribuição de dose das fontes a implantar que esteja de acordo com os critérios dosimétricos. Os passos envolvidos incluem o delineamento da próstata e estruturas vizinhas (uretra e parede anterior do recto), a definição do volume a tratar, e a determinação de aspectos práticos do implante (número, actividade e posição das sementes a implantar). O planeamento pode ser pré-operatório ou intra-operatório.

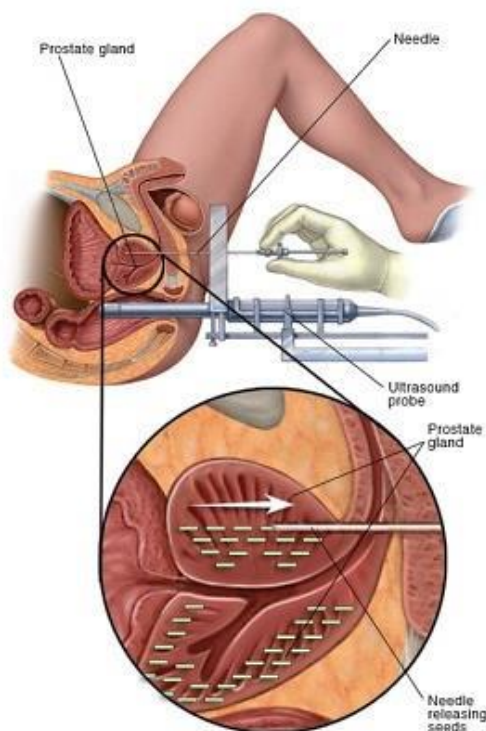
O método pré-operatório é o método clássico de planeamento do tratamento e é feito geralmente algumas semanas antes do implante. No processo de planeamento são obtidas imagens por TRUS que são usadas para gerar um plano de posicionamento das sementes que seja adequado às características do tumor. No dia do implante é obtido outro ultrassom, e são correspondidos os dois conjuntos de imagem para facilitar o posicionamento preciso das agulhas e das sementes. Embora este método tenha tido algum sucesso, existem alguns problemas com esta abordagem. Devido a diferenças no posicionamento do paciente e manipulação da próstata com as agulhas, a posição e forma da próstata no dia do procedimento podem ser diferentes das do dia do planeamento. Pode então ser difícil corresponder as imagens obtidas anteriormente com as obtidas no dia do procedimento.

No planeamento intra-operatório, desenvolvido no final da década de 90, as imagens de ultrassom da próstata e o planeamento dosimétrico são feitos imediatamente antes do processo de implante. Pode ver-se um exemplo na Figura 2.2. Segundo o artigo de revisão de Marcus et al. (2010) [12], a qualidade desta abordagem ao planeamento foi avaliada por vários estudos através da análise pós-implante dos parâmetros dosimétricos. Em geral, estes estudos mostraram que o planeamento intra-operatório resulta numa entrega de dose mais precisa à próstata, ao mesmo tempo que diminui as toxicidades urinárias e rectais associadas. [12]



**Figura 2.2:** Imagem de TRUS de planeamento dosimétrico intra-operatório, com contornos da próstata, uretra e recto, e linhas de isodose para coberturas de 100%, 125% e 150% da dose prescrita. Retirado de [19]

O implante, feito na sala de operações, é pouco invasivo e tem como objectivo entregar uma distribuição de dose que coincida com a do planeamento do tratamento. As fontes têm cerca de 1 mm de diâmetro e 5 mm de comprimento e são implantadas com recurso a agulhas cirúrgicas via abordagem transperineal, guiadas mecanicamente e visualmente através do uso de uma grelha *template* e imagem de ultrassonografia transrectal, respectivamente. O implante é feito por um médico radio-oncologista, dura 1 a 2 horas e não requer que o paciente passe a noite no hospital. [20]



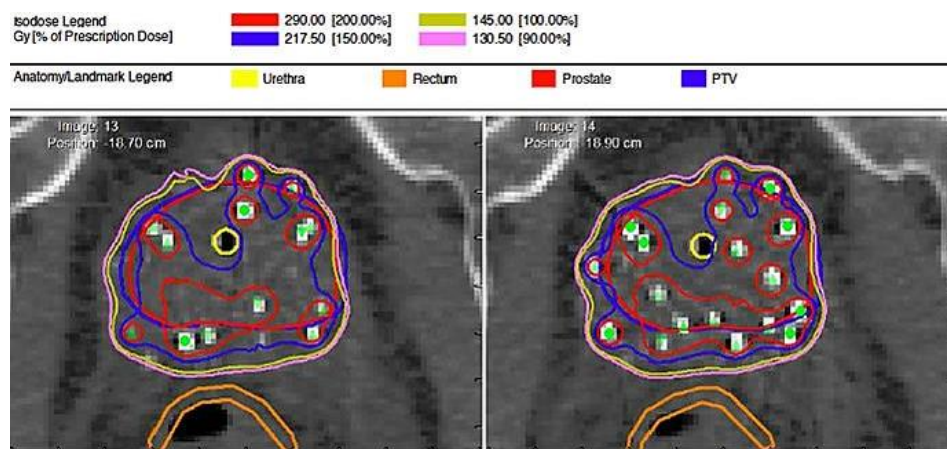
**Figura 2.3:** Implante das sementes na braquiterapia LDR. Retirado de [21]

A avaliação pós-implante tem como objectivo avaliar a dosimetria do implante realizado, como garantia de que foram entregues doses adequadas à zona alvo. As imagens são geralmente adquiridas através de CT, que permite visualizar as sementes implantadas ao mesmo tempo que apresenta um contraste razoável dos tecidos moles para que se possa fazer o delineamento da próstata e órgãos de risco. Os factores que afectam a precisão da avaliação incluem o edema prostático, a migração das sementes implantadas e as incertezas nos contornos. As imagens de CT adquiridas são transferidas para um software de planeamento (VariSeed, no caso do IPO de Lisboa), onde a próstata, uretra e recto são delineados. As sementes implantadas são automaticamente localizadas pelo software e pode também fazer-se a confirmação por inspecção visual.

A avaliação dosimétrica é feita no programa, onde a distribuição de dose é calculada com base na posição das sementes. As linhas de isodose calculadas são sobrepostas às imagens de CT com as estruturas de interesse delineadas, permitindo confirmação visual da distribuição espacial da cobertura de dose. São gerados os histogramas dose-volume (DVHs, do inglês *dose-volume histograms*) do alvo e dos órgãos de risco, que são gráficos que dão a relação dose relativa-volume (%) para as diferentes estruturas anatómicas de interesse. A partir dos DVHs obtêm-se os diferentes parâmetros dosimétricos usados no processo de avaliação, uma vez que estes representam pontos específicos nos DVHs. Os parâmetros principais a ser tidos em conta, recomendados no relatório TG-137 [22], são o D90 (dose mínima recebida por 90% do volume prostático), V100 e V150 prostáticos (volume da próstata que



recebe 100% e 150% da dose prescrita, respectivamente), o D10 da uretra (dose mínima recebida por 10% da uretra) e o D2cc do recto (dose mínima recebida pelos 2cm<sup>3</sup> do recto mais irradiados). [20]



**Figura 2.4:** Exemplo de imagem de CT da dosimetria pós-implante, com a identificação das sementes, os contornos das estruturas anatómicas e as linhas de isodose. Retirado de [23]

## 2.5 Isótopos

Na braquiterapia LDR os implantes são feitos com fontes de Iodo-125 (I-125), Paládio-103 (Pd-103) e Césio-131 (Cs-131), isótopos com baixas taxas de dose e dos quais resultam fotões de baixa energia. O I-125 é geralmente usado em braquiterapia LDR com uma entrega de dose de 145 Gy. A dose prescrita de 145 Gy foi sugerida pela *American Association of Physicists in Medicine Task Group 64* e também recomendada pelas organizações *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *European Association of Urology* e *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*. O Pd-103 pode ser mais apropriado para tumores de mais rápida proliferação devido às suas características radiobiológicas. A prescrição usual de dose para o Pd-103 é de 115 a 125 Gy. O Cs-131 foi aprovado em 2003 pela *Food and Drug Administration* para o uso em braquiterapia prostática, e a prescrição de dose recomendada é de 115 Gy.

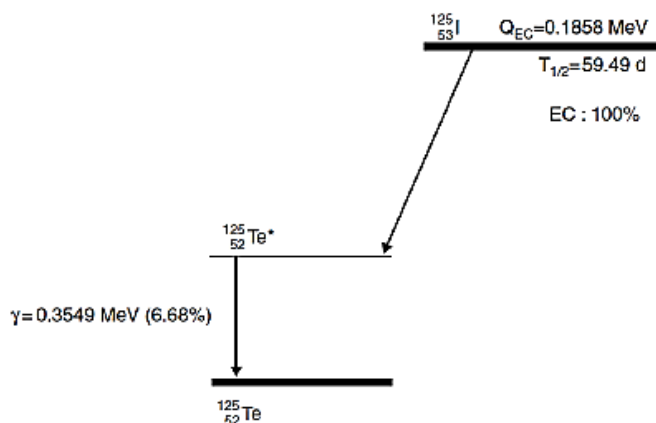
O tempo de meia vida dos isótopos I-125, Pd-103 e Cs-131 é 59.4, 17 e 9.7 dias, respectivamente; a energia média dos fotões emitidos é de 28, 21 e 29 KeV, respectivamente. As taxas de dose iniciais do I-125, Pd-103 e Cs-131 são 7, 18 e 20 cGy/h, respectivamente [24]. Na Tabela 2.1 estão resumidas algumas características dos principais isótopos usados em braquiterapia.

**Tabela 2.1:** Radionuclídeos usados em braquiterapia LDR. Retirado de [24]

Radioisotope	Year applied	Radiation prescription dose (gray)		Half-life (day)	Initial dose rate (cGy/h)
		Monotherapy	Combination with EBRT		
I-125	1965	145-144	110+45-50	59.4	7
Pd-103	1986	125-115	90+45-50	17	18
Cs-131	2003	115	90+45-50	9.7	20

EBRT, external beam radiotherapy.

No processo de decaimento do I-125 (Figura 2.5), este decai por captura electrónica para um estado excitado de Telúrio-125, seguido de desexcitação por conversão interna (93%) e emissão gama (7%). São ainda emitidos raios-X adicionais como resultado dos processos de captura electrónica e conversão interna (devido aos espaços vazios criados nas camadas electrónicas). O Pd-103 decai por captura electrónica para um estado excitado de Ródio-103, seguido de conversão interna e emissão gama. Actualmente não existe recomendação para o uso de um destes radionuclídeos em detrimento de outro. [20]



**Figura 2.5:** Esquema de decaimento do Iodo-125. Retirado de [25]

## 2.6 Eficácia da braquiterapia prostática LDR

Embora sejam usados vários regimes de tratamento com braquiterapia (como monoterapia, com tratamento hormonal adjuvante/neoadjuvante, ou juntamente com RE) no tratamento do cancro da próstata de baixo risco, existe consenso entre os profissionais da área, assim como da *American Brachytherapy Society*, de que a braquiterapia LDR como monoterapia é o melhor regime de tratamento para maximizar o controlo do tumor e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos secundários. Vários estudos da Europa e Estados Unidos apresentam resultados muito favoráveis para a taxa de controlo bioquímico prolongado quando o tratamento é feito com braquiterapia LDR como monoterapia. Vários desses têm um follow-up de pelo menos 10 anos e apresentam taxas de controlo bioquímico prolongado entre 87% e 94%. [26,27,28,29,30]

Em pacientes com cancro da próstata de risco intermédio, a braquiterapia LDR tem-se mostrado eficaz e pode ser usada como monoterapia em pacientes com um perfil de risco/benefício favorável. No entanto, é mais comum fazer-se o tratamento juntamente com hormonoterapia ou RE para garantir uma melhor hipótese de cura, uma vez que o tratamento combinado tem mostrado melhores resultados quando comparado com a braquiterapia como monoterapia. Os mesmos estudos referidos no parágrafo anterior apresentam valores entre os 77% e os 89,5% para a taxa de controlo bioquímico. [31]

Quando comparada com outras modalidades de tratamento (radioterapia externa e cirurgia), a braquiterapia LDR como monoterapia apresenta eficácia clínica semelhante. O artigo de revisão de Rodrigues *et. al* (2013) [32] apresenta um conjunto de resultados de publicações em que as várias modalidades terapêuticas são comparadas. Um estudo retrospectivo com 41395 pacientes de risco

baixo ou intermédio compara a mortalidade específica por cancro da próstata e a sobrevivência global (SG) a 10 anos para braquiterapia e prostatectomia radical [33]. Neste estudo não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de braquiterapia e prostatectomia, independentemente da idade. Outros quatro estudos compararam a sobrevivência livre de recidiva bioquímica (SLRB) da braquiterapia e prostatectomia radical. Um estudo randomizado controlado com 200 pacientes de baixo risco [34] e um estudo retrospectivo com 927 pacientes de baixo risco [35] mostraram não haver diferença significativa entre os dois grupos; dois estudos retrospectivos mostraram que a BT apresentou taxas mais altas de SLRB comparado com a prostatectomia radical, em 674 pacientes de risco intermédio [36] e em 437 pacientes de risco baixo, intermédio e alto (sendo que nos de alto risco apenas em <20% dos casos se verificou este resultado) [37]. Comparando a BT com a RE, três dos estudos já mencionados [37,35,36] mostraram não haver diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à taxa de SLRB.

## **2.7 Efeitos secundários da braquiterapia prostática LDR**

Todas as formas de tratamento do cancro da próstata envolvem efeitos secundários. A sua natureza e severidade variam, contudo, para os diferentes tipos de tratamento. Os efeitos secundários do tratamento com BT-LDR podem surgir imediatamente após o implante ou algum tempo depois, e podem durar meses. Os efeitos da radiação podem resultar em morbilidades génito-urinárias, gastrointestinais e na função sexual. As génito-urinárias são as mais comuns e incluem aumento da frequência urinária, urgência miccional, disúria e fluxo diminuído. Os sintomas variam em severidade consoante as técnicas de implante e actividade e distribuição das sementes.

Os sintomas do tracto urinário aparecem, geralmente, 2 a 3 semanas após o tratamento e apresentam um pico aproximadamente 2 meses depois do procedimento. Vão depois gradualmente diminuindo ao longo dos meses. Aproximadamente 90% dos pacientes experencia toxicidade urinária de grau 1 ou 2 (sintomas leves ou moderados, respectivamente) durante os primeiros 12 meses após o tratamento. 8% dos pacientes experencia toxicidade urinária de grau 3 e 1.5% de grau 4 (sintomas graves e que apresentam risco de morte, respectivamente). A toxicidade urinária tardia persiste por mais de um ano após o tratamento em 40% dos pacientes e desaparece com o tempo. Os bloqueadores alfa-adrenérgicos e os inibidores da fosfodiesterase-5 podem melhorar os sintomas de LUTS (do inglês *lower urinary tract symptoms*) durante este período pós-operativo inicial. Existem registos de retenção urinária aguda com necessidade de algaliação em 5.5 a 42% dos pacientes. Desenvolvem-se em 9-10% dos pacientes estritura uretral e toxicidade génito-urinária tardia de grau 3. Toxicidade génito-urinária tardia de grau 4 é observada apenas em cerca de 0.4% dos pacientes.

A toxicidade rectal manifesta-se de forma mais tardia, podendo não se manifestar no primeiro ano após o tratamento, e pode persistir até durante um ano ou dois. Sintomas de toxicidade de grau 2 - 3 e grau 4 ocorrem em 2% - 12% dos pacientes e 0.4% a 2%, respectivamente. A incidência de impotência 2 anos após o implante é de 21%, e este número sobe para 42% aos 5 anos sem medicação após o tratamento. [24]



## Capítulo 3 Revisão da literatura

A pesquisa bibliográfica envolveu todos os estudos publicados principalmente nos últimos 10 anos cujo objectivo principal ou secundário era o de avaliar a associação entre parâmetros clínicos, anatómicos e dosimétricos e a toxicidade gastrointestinal ou génito-urinária observada depois do tratamento de braquiterapia prostática LDR. Em todos os estudos o radioisótopo usado no implante foi o Iodo-125, sendo que nalguns casos, poucos, é usado o Iodo-125 versus o Paládio-103. Na grande maioria dos casos a dose prescrita é 145Gy, e a dosimetria pós-implante é baseada na CT realizada cerca de um mês pós-implante, e o estudo foi realizado de forma prospectiva. Em todos os resultados apontados, a referência a significância estatística equivale sempre a um *p-value* inferior a 0.05.

### 3.1 Toxicidade génito-urinária

A relação entre a dose recebida pela uretra e a toxicidade génito-urinária observada após o tratamento já foi objecto de análise de vários estudos mas não existe evidência não ambígua de que exista uma relação entre os dois. Existem, no entanto, outros parâmetros que geram mais consenso. O artigo de revisão de Steggerda *et al.* (2008) [38] mostra os resultados obtidos por vários estudos que tinham por objectivo analisar a associação das características dosimétricas, do paciente e do tratamento com os efeitos secundários génito-urinários observados pós-tratamento (Tabela 3.1). O factor que se mostra significativo em mais estudos é o *score* de IPSS inicial, com associação positiva em 7 de 7 estudos em que foi considerado, seguido do volume da próstata, com associação em 6 de 13 estudos.

**Tabela 3.1:** Factores preditores de toxicidade génito-urinária (excluindo retenção urinária) publicados na literatura. Adaptado de [38]

Autor	Vol prostata	Vol ZT	Idade	IPSS inicial	AUR	HT	Dose próstata	Dose uretra	Dose Bexiga	Agulhas	RE	Nuclídeo
Van Gellekom (2005)	+	0	0	0	0	0	+	-	0	0	0	0
Gutman (2006)	-	0	0	+	+	-	-	-	0	0	+	0
Niehaus (2006)	-	0	0	+	+	-	-	-	0	0	+	-
Allen (2005)	-	0	-	+	0	0	-	+ <sup>a</sup>	0	0	0	+
Wallnet (2002)	-	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
Wust (2004)	-	0	+	0	0	0	+	-	0	+	+	0
Hinerman-Mulroy (2004)	-	+	0	0	-	0	-	-	0	0	0	0
Merrick (2003)	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salem (2003)	+	0	0	0	0	0	-	+	0	-	0	0
Williams (2004)	-	0	-	+	0	0	-	-	+	-	0	0
Gelblum (1999)	+	0	0	+	0	0	-	0	0	0	-	-
Kelly (2006)	+	0	-	+	+	-	-	0	0	0	0	0
Staggerda (2008)	+	0	+	+	0	-	-	-	+	-	0	0

Vol ZT, volume da zona de transição; AUR, retenção urinária aguda; HT, hormonoterapia; RE, radioterapia externa

+ preditor significativo

- não preditor

0 não considerado

<sup>a</sup> não há correlação com a resolução do IPSS, mas há correlação com o aumento do score de IPSS

Podem encontrar-se na literatura vários outros estudos desde então.

Numa publicação de 2009, Keyes et al. [39] apresentaram um estudo prospectivo que visava determinar factores preditivos de toxicidade GU depois do tratamento com BT prostática. A amostra do estudo foram 712 pacientes que fizeram tratamento de BT LDR entre 1998 e 2003 numa das 4 clínicas que fazem parte da British Columbia Cancer Agency, no Canadá, e houve *follow-up* mínimo de 34 meses. O grupo classificou a toxicidade GU de acordo com a escala RTOG, e averiguou a sua associação com vários parâmetros clínicos e dosimétricos por testes de qui-quadrado, testes t e regressão logística no software SAS v8.02. Os resultados da análise multivariada mostraram que o número de agulhas ( $p=0.006$ ), o *score* de IPSS inicial ( $p=0.001$ ), a ordem dos tratamentos ( $p=0.003$ ) e o tratamento de HT ( $p=0.046$ ) são preditores significativos de toxicidade GU aguda  $\geq 2$  (até 6 meses após o implante); o tratamento de HT ( $p=0.047$ ), o *score* de IPSS inicial ( $p<0.001$ ) e o V150 ( $p=0.004$ ) são factores preditivos de toxicidade GU  $\geq 2$  após o primeiro ano pós-implante.

Num outro estudo prospectivo de 2013, Tanimoto et al. tinham o mesmo objectivo [40]. A mostra consistiu em 466 pacientes que entre 2004 e 2011 fizeram tratamento de BT LDR com I-125 como monoterapia no Okayama University Hospital, e houve *follow-up* médio de 48 meses. A toxicidade foi classificada de acordo com a escala RTOG, e foi analisada com regressão logística a associação entre diferentes parâmetros e a toxicidade GU de grau  $\geq 1$  (no software JMP v9). 28% dos pacientes apresentou toxicidade GU de grau  $\geq 1$  e menos de 1% toxicidade de grau 2. Em análise multivariada, o *score* de IPSS inicial ( $p=0.006$ ) e o V100 da próstata ( $p=0.001$ ) mostram ser preditores significativos de toxicidade GU no primeiro ano pós-implante.

Em 2014, Ohga et al. [41] propuseram-se a determinar factores preditores de toxicidade GU aguda. A amostra consistiu em 62 pacientes que, entre Novembro de 2005 a Janeiro de 2007, receberam tratamento de BT LDR como monoterapia no Kyushu University Hospital, no Japão. A toxicidade aguda que foi tida em conta foi a apresentada no *follow-up* realizado 3 meses pós-implante e foi usada a escala CTCAE v3.0 para classificar as toxicidades. A análise estatística foi feita com o teste de Mann-Whitney e regressão logística uni e multivariada. 43% dos pacientes apresentou toxicidade GU aguda (65% de grau 1 e 0.05% de grau 2). Em análise multivariada concluíram que o Dp90 da uretra (dose mínima recebida por 90% da metade proximal da uretra – lado da bexiga) está significativamente associado à ocorrência de toxicidade GU aguda ( $p=0.008$ ).

No mesmo ano, Hathout et al. [42] realizaram um estudo retrospectivo com o objectivo de identificar factores preditivos de toxicidade GU aguda ( $<12$  meses pós-implante) e tardia em pacientes que fizeram tratamento de BT prostática LDR com ou sem tratamento de RE. A amostra consistiu em 927 pacientes que, entre Julho de 2002 e Janeiro de 2013, receberam tratamento de BT LDR com I-125 ou Pd-103, dos quais 478 como monoterapia, no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, em Nova Iorque. O *follow-up* médio foi de 42 meses, a toxicidade foi classificada de acordo com a escala CTCAE v4, e a análise estatística foi feita com regressão de Cox e curvas ROC no SPSS v21. As percentagens de toxicidade GU aguda e tardia observadas foram 56% e 20%, respectivamente. Depois da análise multivariada o grupo concluiu que o D2cc do colo da bexiga era o único preditor significativo de toxicidade GU aguda ( $p<0.0001$  e AUR=0.697 para D2cc $>50\%$ ); os factores preditivos de toxicidade tardia foram o índice de homogeneidade (definido como (V100 - V150)/V100) ( $p=0.04$ ), o D2cc do colo da bexiga ( $p=0.006$ ) e o número de agulhas implantadas ( $p=0.011$ ).

Em 2016, Erigushi et al. [43] focaram-se também em determinar factores associados à toxicidade urinária experienciada depois do tratamento de BT prostática LDR com I-125, com ou sem tratamento suplementar de RE. A amostra consistiu em 1313 pacientes que entre 2003 e 2009 foram tratados com BT prostática com I-125 no National Hospital Organization Tokyo Medical Center, em Tóquio, no Japão. 687 desses pacientes receberam tratamento de BT como monoterapia. Foi usada a escala CTCAE para classificação das toxicidades, e análise de regressão de Cox univariada e

multivariada (no SPSS v22) para analisar o efeito das variáveis na toxicidade GU. 28% dos pacientes apresentou toxicidade GU de grau  $\geq 2$ , e em análise multivariada concluiu-se que o *score* de IPSS inicial ( $p < 0.001$ ), a realização de tratamento de hormonoterapia ( $p < 0.001$ ) e a densidade de sementes ( $p < 0.001$ ) são preditores independentes significativos de toxicidade GU de grau igual ou superior a 2.

Os três estudos mais recentes encontrados na literatura dizem respeito ao ano de 2017. Singhal et al. [44] fizeram um estudo retrospectivo de tipo caso-controlo com o objectivo de tentar associar a estenose (estreitamento) da uretra depois de tratamento com BT prostática a diferentes parâmetros clínicos e dosimétricos. A amostra consistiu em 34 pacientes que desenvolveram estenose uretral, e 68 controlos, depois de tratamento de BT LDR com I-125 entre 2008 e 2014 no Cross Cancer Institute, em Alberta, no Canadá. O grupo concluiu que os parâmetros com melhor capacidade de prever o desenvolvimento de estenose uretral são os D30 e D5 da uretra, o *score* de IPSS pré-implante e o V200 da uretra (zona específica: ápex, com margem de 5mm).

O grupo de Mori et al. [45] quis averiguar a mudança nos sintomas adversos GU depois do tratamento com BT prostática LDR para tentar encontrar factores preditores de prolongamento no tempo dos efeitos adversos. A amostra cosnsistiu em 404 pacientes que, entre Julho de 2004 e Dezembro de 2014, foram tratados com BT prostática LDR no Tokushima University Hospital, no Japão, e houve um *follow-up* médio de 77 meses. Os autores usaram o SPSS v20 para avaliar a relação entre as mudanças médias nos scores de IPSS e os diferentes factores clínicos e dosimétricos (teste t), e usando regressão logística uni e multivariada avaliaram o potencial dos factores para retardar a resolução dos *scores* de IPSS (definida como o retorno até aos 2 pontos de diferença entre o *score* de IPSS corrente e o *score* inicial). Nos casos com volume da próstata maior que 30cm<sup>3</sup>, D90 da próstata maior que 160Gy e D30 da uretra maior que 240Gy, os valores médios de IPSS foram significativamente maiores, mesmo 30 meses depois do tratamento ( $p < 0.05$ ). Em análise multivariada, um *score* de IPSS inicial maior que 8 pontos e um D90 maior que 160Gy mostraram-se significativos para prever uma resolução retardada do *score* de IPSS ( $p < 0.001$  para ambos).

E, finalmente, Sakayori et al. [46] no seu estudo analisaram a toxicidade GU por monitorização dos resultados dos testes de IPSS e OABSS (*overactive bladder symptom score*) depois do tratamento com braquiterapia LDR com I-125, e averiguaram a associação entre vários parâmetros e a diferença entre os *scores* dos testes em diferentes períodos, assim como a duração dos sintomas. A amostra do estudo é constituída por 680 pacientes tratados num hospital em Saitama, no Japão, de Março de 2007 a Janeiro de 2014, e houve *follow-up* médio de 54 meses. O efeito das variáveis foi averiguado usando o modelo de regressão de Cox no SPSS v22, e foi usada também regressão logística para o estudo da associação entre os parâmetros e incontinência urinária. Os resultados mostraram que a diferença entre o *score* de IPSS inicial e o valor máximo foi maior para pacientes com próstatas maiores ( $\geq 25$  cm<sup>3</sup>,  $p = 0.004$ ). Em análise multivariada, a duração dos sintomas foi maior para valores maiores de dose biológica efectiva (ou BED) ( $\geq 210$  Gy,  $p = 0.009$ ), próstatas maiores ( $\geq 25$ cm<sup>3</sup>,  $p = 0.025$ ), pacientes de menor idade ( $< 70$ anos,  $p = 0.043$ ) e tratamento de hormonoterapia ( $p = 0.049$ ). A análise multivariada de regressão logística mostrou que a idade ( $> 75$  anos,  $p = 0.018$ ), o tratamento de hormoterapia ( $p < 0.001$ ) e a BED ( $\geq 210$  Gy,  $p = 0.006$ ) são factores preditores independentes de incontinência urinária.

A Tabela 3.2 resume os resultados das publicações mais recentes aqui referidas (a partir de 2008), onde estão registados os factores presentes como significativos em análise multivariada.

**Tabela 3.2** Factores preditores de toxicidade génito-urinária publicados na literatura depois de 2008.

Autor	Vol próstata	Idade	IPSS inicial	HT	Dose próstata	Dose uretra	Dose Bexiga	Agulhas	Ordem tratamentos	Densidade sementes
Keyes (2009)	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-
Tanimoto (2013)	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Ohga (2014)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Hathout (2014)	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Erigushi (2016)	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
Singhal (2017)	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Mori (2017)	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Sakayori (2017)	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-

HT, hormonoterapia

+ preditor significativo

- não preditor ou não considerado no estudo

### 3.1.1 Retenção urinária

Enquanto que, como foi visto no subcapítulo anterior, para sintomas gerais obstrutivos ou irritativos não existe consenso quanto à existência de factores preditores, para a retenção urinária aguda existe algum consenso, nomeadamente em relação à sua associação com o tamanho da próstata. A maioria dos estudos que têm como objectivo estudar os factores associados à retenção urinária mostram-no como um factor preditor importante. [38]

O estudo de 2007 de Mabjeesh et al. [47] tinha como objectivo determinar a incidência e factores preditivos de retenção urinária com necessidade de algaliação depois de tratamento com BT prostática. A amostra consistia em 655 pacientes que, entre 1998 e 2006, foram tratados com braquiterapia LDR com I-125 no Tel Aviv Sourasky Medical Center, em Israel, dos quais 90% fizeram tratamento de BT como monoterapia. A percentagem de pacientes que necessitou de algaliação devido a retenção urinária foi 3.2%. Após análise univariada (teste t) e multivariada (regressão logística), realizadas no SPSS, concluiu-se que o *score* de IPSS inicial e o volume da próstata são preditores significativos de retenção urinária ( $p=0.02$  e  $p=0.03$ , respectivamente).

Um outro estudo da Holanda, publicado um ano mais tarde, de Steggerda et al. [48], tinha como objectivo identificar factores preditores tanto de toxicidade GU em geral como de retenção urinária em particular. A amostra consistia em 72 pacientes tratados entre 2002 e 2006, 13% dos quais desenvolveu retenção urinária com necessidade de algaliação. Neste estudo o volume da próstata revelou-se significativo na associação com a toxicidade GU geral, mas não com a retenção urinária em particular (em análise de regressão logística multivariada, onde o único factor estatisticamente significativo foi o número de sementes implantadas –  $p=0.03$ ).

Ikeda e Shinohara (2009) [49] fizeram também esta análise, assim como um trabalho de revisão sobre o tema, cujos resultados resumidos podem ser vistos na Tabela 3.3. Os factores que saltam à vista como mais significativos são o volume da próstata e o fluxo urinário máximo. Neste seu trabalho de investigação usaram como amostra 273 pacientes que receberam tratamento de BT prostática no Mt Zion hospital of the University of California, em San Francisco, dos quais 3,6% desenvolveu AUR com necessidade de algaliação. Os parâmetros fluxo urinário máximo ( $p=0.012$ ) e quantidade de urina residual pós-esvaziamento ( $p=0.020$ ) apresentaram valores significativamente mais elevados no grupo com AUR, assim como o volume da zona de transição ( $p=0.038$ ). No entanto, em análise multivariada o único factor que se mostrou significativamente associado à AUR foi o fluxo urinário máximo ( $p=0.030$ ).

**Tabela 3.3:** Revisão da literatura - factores preditores de retenção urinária aguda. Adaptado de [49]

Autor	n	AUR (%)	IPSS/AUASS	Qmax	UR	Volume Próstata	Volume ZT	HT	RE
Thomas et al. (2000)	50	12	-	-	-	<0.01* ns**	<0.01* <0.01**	-	-
Lee et al. (2000)	91	12	ns	-	-	0.048*	-	ns	ns
Locke et al. (2002)	63	34	0.02* ns**	0.05* ns**	-	<0.01* 0.02**	-	ns	ns
Crook et al. (2002)	150	13	ns	-	-	0.003*	-	0.018 **	-
Elshaikh et al. (2003)	402	10.9	-	-	-	0.0042* ns**	-	-	-
Williams et al. (2004)	173	19.7	ns	<0.01**	-	ns	-	ns	-
Martens et al. (2006)	207	6	ns	<0.001* 0.009**	ns	<0.001* 0.009**	-	ns	-

\*análise univariada; \*\* análise multivariada; AUASS American Urological Association symptom score; AUR, retenção urinária aguda; ns, não significativo; Qmax, fluxo urinário máximo; UR, urina residual pós-esvaziamento; HT hormonoterapia; Volume ZT, volume zona de transição; RE, radioterapia externa.

Num estudo holandês de 2011, de Roeloffzen et al. [50], foram comparados parâmetros anatómicos e dosimétricos entre 50 pacientes com AUR e 50 controlos, e a análise foi feita usando regressão logística. Os resultados mostraram que só a dose recebida pelo colo da bexiga se mostrou significativamente associada à AUR ( $p=0.023$ ). O D90 médio do colo da bexiga e o D10 foram significativamente diferentes nos grupos AUR *vs* sem AUR ( $p=0.016$  e  $p=0.018$ , respectivamente). Em análise multivariada a hiperplasia da próstata foi o único factor que se mostrou estatisticamente significativo ( $p<0.001$ ).

Roeloffzen et al. [51] voltaram a publicar no mesmo ano um estudo prospectivo cuja amostra consistia nos 714 pacientes tratados com BT prostática com I-125 entre 2005 e 2008 no University Medical Center Utrecht, na Holanda (a mesma população do estudo anterior, mas sem a metodologia caso-controlo). 8% dos pacientes desenvolveu AUR, e os autores usaram regressão logística para averiguar a existência de factores preditivos dessa toxicidade. Em análise univariada vários factores se mostraram significativamente associados à AUR: *score* de IPSS inicial, volume da próstata pré e pós implante, número de agulhas e número de sementes. Em análise multivariada os únicos factores preditores significativos foram o *score* de IPSS inicial e o volume da próstata pré-implante.

O estudo mais recente encontrado na literatura que faz esta análise é de 2016, de Erigushi et al. [43], já descrito no subcapítulo anterior uma vez que se foca tanto na toxicidade GU geral como na retenção urinária em particular. Os autores deste estudo concluíram, após análise de regressão multivariada, que o *score* de IPSS inicial ( $p=0.002$ ), o tratamento de hormonoterapia ( $p<0.001$ ) e o volume da próstata ( $p<0.001$ ) são preditores significativos de retenção urinária pós tratamento.

A Tabela 3.4 resume os resultados das publicações mais recentes aqui referidas, onde estão registados os factores presentes como significativos em análise multivariada para a ocorrência de retenção urinária.

**Tabela 3.4** Revisão da literatura - factores preditores de retenção urinária aguda registados em publicações a partir de 2009.

Autor	Vol próstata	Qmax	IPSS inicial	HT	Dose próstata	Dose uretra
Ikeda (2009)	-	+	-	-	-	-
Roeloffzen (2011)	+	-	-	-	-	-
Roeloffzen(2011)	+	-	+	-	-	-
Erigushi (2016)	+	-	+	+	-	-

HT, hormonoterapia; Qmax, fluxo urinário máximo

+ preditor significativo

- não preditor ou não considerado no estudo

## 3.2 Toxicidade gastrointestinal

Uma potencial complicação da braquiterapia prostática é a proctite causada por radiação. Esta complicação resulta da dificuldade em poupar a parede rectal anterior da radiação do tratamento devido à sua proximidade com a próstata. A proctite rádica apresenta sintomas variáveis que podem ir de rectorragias indolores esporádicas até casos mais severos de ulceração e formação de fístulas. Outros possíveis sintomas são diarreia, dor rectal e urgência.

O volume do recto que recebe 100% da dose prescrita (V100) aparece como bom preditor de toxicidade gastrointestinal na maioria dos estudos dos últimos 10 anos que visam analisar a influência dos parâmetros clínicos e dosimétricos neste tipo de toxicidade. Resumem-se aqui alguns dos mais relevantes. [52]

Tran t al. [53] realizaram em 2005 um estudo com o objectivo de comparar a dosimetria de 503 pacientes que fizeram tratamento de BT prostática, 44 (9%) dos quais desenvolveram rectorragias persistentes, e 2 desenvolveram fístulas rectais. 58% do total de pacientes foi tratado com BT LDR como monoterapia, com I-125 ou Pd-103 (randomizado), entre 1998 e 2001 no Puget Sound Veterans Affairs Medical Center, no Schiffler Cancer Center e na Universidade de Washington. A toxicidade observada foi classificada segundo a escala RTOG, em que se consideraram de grau 2 as rectorragias que persistem por mais de um mês. Em análise univariada, vários parâmetros mostraram-se significativamente associados à ocorrência de rectorragias (V300 da próstata, número de sementes e todos os parâmetros dosimétricos rectais) mas só o V100 do recto se mostrou significativo em análise multivariada ( $p<0.0001$ ).

Em 2008, Kao et al. [54], de uma faculdade de medicina de Nova Iorque, estudaram os resultados oncológicos e perfil de toxicidade de 643 pacientes com cancro de próstata que, de Junho de 1995 a Fevereiro de 2005, foram tratados com BT LDR com I-125. A taxa de ausência de rectorragias de grau  $\geq 2$  (escala CTCAE) a 5 anos foi de 88.5%. O V100 rectal apresentou associação significativa a rectorragias ( $p=0.009$ ), embora a publicação não deixe claro se foi em análise univariada ou multivariada. A taxa de ausência de rectorragias de grau  $\geq 2$  a 3 anos foi de 94,1% para pacientes com V100 do recto menor que  $1.3\text{cm}^3$  vs 88.6% para pacientes com valores superiores.

Quatro anos mais tarde, em 2012, mais três estudos mostraram resultados semelhantes.

Keyes et al. [55] estudaram a toxicidade rectal aguda e tardia de 1006 pacientes que fizeram BT prostática entre 1998 e 2003 num dos quatro centros de tratamento da British Columbia Cancer Agency, com um *follow-up* médio de 60,7 meses. Realizaram análises de regressão univariada e multivariada para examinar a influência de vários parâmetros na toxicidade rectal, classificada de acordo com uma versão modificada da escala RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). A toxicidade aguda foi analisada com regressão logística e a tardia com regressão de Cox. As taxas de toxicidades tardias de grau 0, 1, 2, 3 e 4 foram de 68%, 23%, 7.3%, 0.9% e 0.2%, respectivamente. Na análise multivariada a toxicidade rectal aguda de grau  $\geq 2$  mostrou-se associada à retenção urinária ( $p=0.036$ ) e curva de aprendizagem ( $p=0.015$ ); a tardia estava associada à presença de toxicidade aguda ( $p=0.0074$ ), a valores elevados de V100 ( $p=0.030$ ) e à curva de aprendizagem ( $p=0.027$ ).

Nakamura et al. [56] realizaram um estudo retrospectivo com o objectivo de explorar o potencial do parâmetro V100 do recto como preditor de toxicidade rectal. A amostra consistiu em 197 pacientes tratados com BT como monoterapia de Dezembro de 2004 a Novembro de 2008 no *PET Linac Center*, da *Iwate Medical University*, no Japão. A toxicidade rectal dos pacientes foi atribuída de acordo com o sistema de classificação CTCAE v.3.0, e 5.1% dos pacientes teve grau de toxicidade rectal  $\geq 2$ . Foram comparadas as diferenças dos valores de V100 rectal entre pacientes com rectorragias de grau 2 ou 3 e os restantes. Todos os pacientes foram divididos em grupos consoante o valor de V100 rectal, que de grupo para grupo aumentava em intervalos de  $0.1\text{cm}^3$ . Verificou-se haver associação entre o desenvolvimento de rectorragias e grupo dosimétrico para valores de V100 pré-implante acima de  $0.1\text{cm}^3$  ( $p=0.025$ ) e valores de V100 pós-implante acima de  $0.5\text{cm}^3$  ( $p=0.019$ ).

Harada et al. [57] propuseram-se a determinar factores de risco para a ocorrência de hemorragias rectais depois do tratamento de BT prostática. O grupo analisou os dados de 89 pacientes que entre Abril de 2005 e Setembro de 2009 receberam tratamento de braquiterapia com I-125 como monoterapia no Isesaki Municipal Hospital, no Japão, havendo um *follow-up* médio de 42 meses. As toxicidades observadas foram classificadas de acordo com o sistema de classificação CTCAE v.4, e registaram-se hemorragias de grau 1 em 24% dos pacientes, não havendo nenhum caso de grau 2 ou superior. Foram usados os testes t e de qui-quadrado para comparar os parâmetros clínicos e dosimétricos nos grupos com e sem toxicidade. Os resultados mostraram que o uso de anticoagulantes está associado à ocorrência de rectorragias ( $p=0.007$ ) e que os parâmetros do recto V100, V125, V125, D1, D2, D5 e D10 eram significativamente mais altos nos pacientes que tiveram hemorragias. O V100 foi o que mostrou maiores diferenças entre os grupos ( $p=0.02$ ), e foi identificado um possível valor *threshold*: a percentagem de pacientes com rectorragias com um  $V100 > 1.0\text{cm}^3$  foi 36%, em contraste com apenas 14% para o grupo com  $V100 \leq 1.0\text{cm}^3$  ( $p < 0.05$ ).

Em 2013, Price et al. [58] publicaram um estudo que tinha também por objectivo encontrar factores preditores de proctite (mais especificamente de grau  $\geq 2$  na escala RTOG), e os resultados voltaram a apontar para o V100 do recto. O grupo usou uma amostra de 2752 pacientes que foram tratados com braquiterapia LDR com I-125 (como monoterapia ou com outra terapia) entre Outubro de 1990 e Abril de 2007 no Mount Sinai Hospital, em Nova Iorque, dos quais 38,3% fez tratamento de braquiterapia como monoterapia. O *follow-up* médio foi de 5,86 anos (amplitude de 1 a 19,19 anos), e a determinação dos factores preditores foi feita por análise univariada (teste qui-quadrado) e multivariada (regressão de Cox). A percentagem de pacientes com toxicidade rectal  $\geq 2$  foi de 6.4%, sendo que a grande maioria dos episódios ocorreu nos primeiros 3 meses, e só 0.9% do total necessitou de intervenção médica. Em análise multivariada o V100 do recto ( $\geq 1.5\text{cm}^3$ ,  $p=0.001$ ), o tratamento adjuvante de hormonoterapia ( $p=0.015$ ) e a presença de doença da artéria coronária ( $p=0.009$ ) mostraram-se significativamente associados ao risco de rectorragias de grau  $\geq 2$ .

Mais recentemente, em 2016, Katayama et al. [59] fizeram o mesmo tipo de análise num estudo prospectivo a nível nacional (Japão) intitulado the Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent I-125 Seed Implantation, conduzido de 2005 a 2010. Relativos aos primeiros 2 anos do estudo, tinham registos completos de 2339 pacientes seguidos em 46 instituições diferentes. A toxicidade rectal foi avaliada com o sistema de classificação CTCAE v.3, e a incidência de toxicidade de grau  $\geq 2$  (a 3 anos) foi 1,76% no grupo que fez BT como monoterapia. Em análise multivariada, o V100 do recto mostrou-se estatisticamente significativo ( $p=0.00254$ ) para toxicidade rectal de grau  $\geq 2$  nesse grupo. Verificou-se também que a incidência, a 3 anos, de toxicidade rectal de grau  $\geq 2$  foi 3.80% e 1.37% para valores de  $V100 \geq 1\text{cm}^3$  e  $V100 < 1\text{cm}^3$ , respectivamente, no grupo de BT ( $p=0.0068$ ).

No entanto podem também ser encontrados na literatura outros estudos que identificaram outros parâmetros como preditores significativos de toxicidade rectal. Seguem-se alguns exemplos.

Em 2003, Mueller et al. [60] estudaram a associação das doses da parede rectal e do números de sementes perirectais com rectorragias tardias. O seu estudo incluiu 148 pacientes que realizaram BT prostática com I-125 e Pd-103 (de forma randomizada) no *Veterans Affairs Puget Sound Health Care System*, em Seattle, de 1998 a 2001. A CT pós-implante foi obtida 1 a 4 horas depois do implante, e foi contado o número de sementes na zona perirectal, em três intervalos de distâncias diferentes. Os efeitos secundários foram classificados segundo a escala RTOG. 5% dos pacientes desenvolveu rectorragias, e os que reportaram hemorragias que persistiam por mais de um mês foram classificados como sendo de grau 2. O número de sementes perirectais a menos de 2mm da parede rectal foi maior em pacientes com rectorragias ( $p=0.037$ ), mas o número de sementes entre 2 e 4mm da parede rectal não se mostrou associado ( $p=0.72$ ). Em regressão multivariada, o V300 do recto foi o único factor com associação estatisticamente significativa a rectorragias de grau 2 ( $p=0.025$ ).

Shah e Ennis (2006) [61] analisaram os dados de 135 pacientes tratados com BT e a capacidade preditiva destes em relação à toxicidade rectal observada (classificada com a escala CTCAE v.3.0). Os resultados do seu estudo apontaram vários parâmetros rectais como preditores significativos de toxicidade rectal: V25, V20, V15, V10, V1 e V5 (todos em percentagem). O único parâmetro não dosimétrico que se mostrou significativamente associado à toxicidade gastrointestinal em geral foi o tratamento hormonal ( $p=0.034$ ), no sentido de maior toxicidade aliada à ausência de tratamento hormonal. Em análise multivariada, só o V25(%) e o V10(%) rectais se voltaram a mostrar preditores significativos de diarreia tardia ( $p=0.015$ ) e toxicidade máxima tardia ( $p=0.045$ ), respectivamente.

Um outro estudo, publicado em 2007, de Ohashi et al. [62] focou-se na toxicidade rectal de grau  $\geq 2$  (escala RTOG) de 227 pacientes que, entre Setembro de 2003 e Janeiro de 2005, receberam tratamento de BT prostática com ou sem RE numa instituição japonesa. Os resultados mostraram que 4,4% dos pacientes sofreram rectorragias de grau 2, que se mostraram associadas a todos os parâmetros dosimétricos rectais em análise univariada. No entanto, em análise multivariada o único factor estatisticamente significativo foi o D1cc ( $p<0.001$ ).

A Tabela 3.5 resume os resultados de todas as publicações referidas neste sub-capítulo, onde estão registados os factores presentes como mais significativos para a ocorrência de toxicidade GI.



**Tabela 3.5** Factores preditores de toxicidade gastrointestinal publicados nas estudos apresentados neste capítulo.

Autor	HT	Dose recto	Vol recto dose	V100 recto	Ordem tratamentos	Retenção Urinária	Doença coronária
Mueller (2003)	-	-	+	-	-	-	-
Tran (2005)	-	-	-	+	-	-	-
Shah (2006)	-	-	+	-	-	-	-
Ohashi (2007)	-	+	-	-	-	-	-
Kao (2008)*	-	-	-	+	-	-	-
Keyes (2012)	-	-	-	+	+	+	-
Nakamura (2012)*	-	-	-	+	-	-	-
Harada (2012)*	-	-	-	+	-	-	-
Price (2013)	+	-	-	+	-	-	+
Katayama (2016)	-	-	-	+	-	-	-

HT, hormonoterapia; Vol recto dose, parâmetros dosimétricos de volume do recto (V10, V25, etc)

+ preditor significativo

- não preditor ou não considerado no estudo

\*não faz ou não menciona fazer análise multivariada

De acordo com os vários resumos das publicações mais relevantes apresentadas neste capítulo, apresentam-se na Tabela 3.6 os parâmetros mais promissores como preditores de efeitos secundários para cada tipo de toxicidade.

**Tabela 3.6:** Parâmetros mais promissores como preditores dos vários tipos de toxicidade, de acordo com a literatura consultada

Toxicidade GU (geral) e retenção urinária	Toxicidade GI
Score inicial de IPSS	
Volume da próstata	V100 rectal

Face aos resultados pouco consensuais dos vários estudos encontrados na literatura, o presente estudo visa contribuir de forma semelhante para o estudo dos factores preditores das principais toxicidades apresentadas depois do tratamento de braquiterapia prostática.

## **Capítulo 4 Determinação de factores preditivos de toxicidade gastrointestinal e génito-urinária após tratamento de braquiterapia prostática LDR: materiais e métodos**

Neste capítulo e no capítulo seguinte é apresentado o estudo propriamente dito, cujo objectivo é averiguar a existência de relação entre parâmetros clínicos e dosimétricos e as toxicidades gastrointestinal e génito-urinária manifestadas após o tratamento com braquiterapia LDR como monoterapia, de forma a encontrar possíveis preditores destas toxicidades. A importância deste tipo de estudos neste contexto passa por ajudar a perceber quais os factores que estão associados a efeitos secundários de grau mais severo, e se as práticas usadas (principalmente a nível dos parâmetros dosimétricos) podem ser ajustadas para reduzir as toxicidades em questão sem comprometer a eficácia do tratamento no processo de cura. São descritos em detalhe os métodos usados e apresentados posteriormente os resultados obtidos no capítulo 5.

Segue-se a descrição dos processos de selecção da amostra do estudo e da recolha e tratamento de dados, assim como a caracterização da amostra no que diz respeito aos dados do paciente, estadio da doença, tratamento e parâmetros dosimétricos. É depois explicada a metodologia usada na análise estatística.

### **4.1 Selecção da amostra**

A amostra deste estudo são os pacientes com cancro da próstata de baixo risco que receberam tratamento de braquiterapia LDR como monoterapia com Iodo-125 no período 2011-2013 no IPO de Lisboa. A escolha dos anos considerados prendeu-se com a necessidade de haver um período de follow-up considerável – definiu-se um mínimo de 3 anos – e com o facto de só haver registos dosimétricos bem documentados dos tratamentos realizados a partir de Setembro de 2011. Foram tratados com BT 87 pacientes nesse período, sendo que 12 desses receberam também tratamento com radioterapia externa, e um fez também prostatectomia.

Uma vez que o objectivo era o estudo da relação das características do tratamento de BT com as funções rectal, urinária e sexual pós-tratamento, consideraram-se neste estudo os 74 pacientes que receberam apenas tratamento de BT. Desses, foram excluídos 2 pacientes: um tinha período de follow-up de apenas 2 meses por falta de comparência às consultas de urologia, e de um outro não havia informação relativa à presença ou não de toxicidades tardias por ter passado a ser seguido noutra instituição. A amostra final consiste então em 72 pacientes.

### **4.2 Recolha e tratamento de dados**

Os dados dosimétricos foram retirados da base de dados construída e disponibilizada pelo departamento de radioterapia. A recolha dos dados clínicos foi feita através da consulta dos processos clínicos (físicos) dos pacientes. Dos processos clínicos procurou-se retirar informações relativas ao paciente (idade à data do dia do implante, presença de diabetes e hipertensão), à qualidade de vida pré-implante (sintomas iniciais, *score* de IPSS, resultado do exame de urofluxometria), ao tipo de tratamentos a que foi submetido (BT como monoterapia, RE com boost de BT, BT e hormonoterapia),

estadio da doença (T, *Gleason score*, PSA inicial) e à toxicidade gastrointestinal, génito-urinária e sexual, aguda e tardia, presente após o tratamento. Foram consideradas toxicidades tardias as que foram registadas em consultas a partir dos 3 meses pós-implante.

Foi construída uma base de dados para fazer um registo organizado destes dados, onde foram incluídos também os dados dosimétricos. A informação de toxicidade GI, GU e sexual foi registada primeiro qualitativamente, fazendo-se a separação entre tardia e aguda. Listaram-se depois, para cada componente (GI, GU e sexual), todos os efeitos adversos observados, aos quais se atribuiu individualmente um grau de toxicidade consoante os registos qualitativos. O grau atribuído é o grau máximo da escala cuja descrição de toxicidade tem pelo menos um item que corresponde ao nível de toxicidade experienciada pelo paciente, de acordo com a prática *standard* de atribuição de graus de toxicidade.

Foram considerados dois sistemas de classificação de toxicidade para classificar os efeitos secundários gastrointestinais e génito-urinários registados após o tratamento: o sistema RTOG e o CTCAE. O sistema de classificação RTOG tem em conta um número insuficiente de efeitos secundários, tendo em conta todos os efeitos adversos possíveis depois de um tratamento de radioterapia. Adicionalmente, inclui num mesmo grau de toxicidade diferentes efeitos secundários, o que torna impossível atribuir a cada efeito adverso experienciado um grau de toxicidade. O sistema de classificação CTCAE apresenta uma escala de toxicidade para cada efeito secundário e lista todos os efeitos adversos registados nos processos clínicos consultados. Foi então usado o sistema CTCAE v4 (anexo B) para classificar a toxicidade registada pós-tratamento.

Foi depois atribuído a cada paciente um grau de toxicidade GI, GU e sexual (agudo e tardio). Estes graus correspondem ao grau máximo registado nos efeitos adversos individuais. Foi ainda atribuído um grau máximo GI, GU e sexual, calculado como o máximo entre o grau agudo e o tardio.

### **4.3 Caracterização da amostra**

#### **4.3.1 Características dos pacientes e do tratamento**

De 2011 a 2013, o número de pacientes considerados por ano foi 9, 32 e 31, respectivamente. As características dos pacientes, do tratamento e do estadio da doença podem ver-se nas tabelas 4.1 e 4.2. À parte a informação apresentada nas tabelas, devem acrescentar-se algumas informações. Dos 6 pacientes que receberam tratamento de hormonoterapia, 2 fizeram tratamento com duração  $\geq 6$  meses. Foi realizada uma CT para avaliação dosimétrica pós-implante aproximadamente um mês (média de 33,3 dias) após a data de implante. O follow-up médio foi de 38,9 meses (amplitude 15 – 55). Não foram registadas mortes neste período, nem recidivas clínicas. Houve apenas um caso de recidiva bioquímica, mas cujos valores de PSA diminuíram depois gradualmente até ficarem inferiores ao nadir.

**Tabela 4.1:** Características quantitativas relativas ao paciente e aos resultados dos testes e exames aplicados pré-tratamento

Característica	Média (Amplitude)
<b>Idade (anos)</b>	61,50 (39 - 72)
<b>PSA (ng/ml)</b>	6,19 (2,12 - 11)
<b>IPSS inicial</b>	2,23 (0 - 7)
<b>Volume prostata (<math>cm^3</math>)</b>	43,87 (22,05 - 75,64)
<b>Qmax (ml/s)</b>	20,79 (11,10 - 34,50)

**Tabela 4.2:** Características qualitativas referentes ao paciente, ao tratamento e ao estadio da doença

Característica	Nº de pacientes	% de pacientes
<b>Hormonoterapia</b>	6	8,3
<b>Diabetes</b>	13	18,1
NA	9	12,5
<b>Hipertensão arterial</b>	26	36,1
NA	9	12,5
<b>IPSS inicial</b>	44	61,1
<b>Gleason score</b>		
5	1	1,4
6	71	98,6
<b>PSA inicial (ng/ml)</b>		
<10	70	97,2
10-20	2	2,8
<b>Estadio</b>		
T1c	55	76,4
T2a	15	20,8
T2b	1	1,4
T2c	1	1,4

#### 4.3.2 Características dosimétricas

A dose prescrita foi de 145 Gy, de acordo com as recomendações da *American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Force Group No. 43 (TG-43)* [63]. Os critérios de aceitação dosimétricos (dos principais parâmetros) usados nos procedimentos de BT LDR no IPO de Lisboa podem ver-se na Tabela 4.3.

**Tabela 4.3:** Critérios de aceitação dosimétricos tidos como referência nos tratamentos de braquiterapia do IPO de Lisboa. Estes critérios são os recomendados por [22] e [64].

Critérios de aceitação - Prescrição de 145 Gy		
Pré-Implante	Próstata	D <sub>90</sub> : 100 a 130% da prescrição dose (145 -188 Gy)
		V <sub>100</sub> ≥ 98% (análise da cobertura)
		V <sub>150</sub> ≤ 50-60% (análise da homogeneidade)
	Uretra	D <sub>10</sub> < 150% da prescrição dose ( < 217 Gy)
		D <sub>30</sub> < 130% da prescrição dose ( < 188 Gy)
	Recto	D <sub>2cc</sub> < 100% da prescrição de dose ( <145 Gy)
Pós-implante	Próstata	D <sub>0.1cc</sub> < 150% da prescrição dose ( < 217 Gy)
		D <sub>90</sub> > 140 Gy (intenção: cura) e < 180 Gy (evitar complicações)
		V <sub>150</sub> ≤ 60-65%
	Recto	D <sub>2cc</sub> < 100% da prescrição de dose (<145 Gy)
		D <sub>0.1cc</sub> < 120% da prescrição dose (<174 Gy)

A partir do documento disponibilizado pelo departamento de radioterapia, com os detalhes dosimétricos pré e pós-implante e das sementes usadas para cada paciente, registaram-se os valores médios dos parâmetros (globais e por ano), assim como a amplitude e o desvio padrão. Os dados relativos aos valores dosimétricos pré-implante e às sementes usadas no tratamento encontram-se nas tabelas 4.4 e 4.5, e os dados relativos aos valores dosimétricos pós-implante encontram-se nas tabelas 4.6 e 4.7.

**Tabela 4.4:** Dados dosimétricos pré-implante e das sementes e agulhas utilizadas no implante

	Característica	Média	Desvio Padrão	Amplitude
Próstata	<b>V100 (%)</b>	98,674	1,007	93,05 - 99,9
	<b>V150 (%)</b>	55,817	5,085	35 - 63,4
	<b>D90 (Gy)</b>	174,570	5,387	156,3 - 184
Uretra	<b>D10 (Gy)</b>	181,231	13,098	122,5 - 202,2
	<b>D30 (Gy)</b>	173,513	13,337	114,4 - 191,88
Recto	<b>D2cc (Gy)</b>	94,585	19,284	52,7 - 136,49
	<b>D0.1cc (Gy)</b>	158,174	31,558	90 - 255,09
Implante	<b>Nº de agulhas</b>	19,056	1,877	16 - 24
	<b>Nº de sementes</b>	62,444	9,835	43 - 85
	<b>Actividade/ semente (mCi)</b>	0,502	0,034	0,4553 - 0,5885

**Tabela 4.5:** Valores dosimétricos pré-implante e dados das sementes e agulhas médios por ano

	<b>Característica</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
<b>Próstata</b>	<b>V100 (%)</b>	97,731	98,606	99,018
	<b>V150 (%)</b>	56,183	56,042	55,479
	<b>D90 (Gy)</b>	170,788	174,402	175,841
<b>Uretra</b>	<b>D10 (Gy)</b>	185,036	176,758	184,744
	<b>D30 (Gy)</b>	177,870	169,087	176,817
<b>Recto</b>	<b>D2cc (Gy)</b>	78,413	85,523	108,635
	<b>D0.1cc (Gy)</b>	130,000	149,360	175,452
<b>Implante</b>	<b>Nº de agulhas</b>	18,667	19,313	18,903
	<b>Nº de sementes</b>	58,667	60,063	66,000
	<b>Actividade/ semente (mCi)</b>	0,496	0,515	0,492

**Tabela 4.6:** Dados dosimétricos pós-implante

	<b>Característica</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Amplitude</b>
<b>Próstata</b>	<b>V100 (%)</b>	93,576	4,046	82,55 - 99,39
	<b>V150 (%)</b>	58,120	10,554	23,84 - 77,86
	<b>V200(%)</b>	27,294	6,587	10,36 - 43,75
	<b>V90(%)</b>	96,763	2,594	89,13 - 99,99
	<b>D100(Gy)</b>	94,270	13,948	52,49 - 129,7
	<b>D90 (Gy)</b>	158,790	14,145	127,97 - 187,04
<b>Recto</b>	<b>D2cc (Gy)</b>	107,795	20,676	63,56 - 153,95
	<b>D0.1cc (Gy)</b>	193,289	39,032	128,76 - 280
	<b>D100(Gy)</b>	6,630	3,462	1,46 - 18,31

**Tabela 4.7:** Dados dosimétricos pós-implante médios por ano

	<b>Característica</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>
<b>Próstata</b>	<b>V100 (%)</b>	91,339	92,454	95,445
	<b>V150 (%)</b>	53,658	56,418	61,275
	<b>V200(%)</b>	24,559	26,684	28,765
	<b>V90(%)</b>	95,422	96,042	97,936
	<b>D100(Gy)</b>	88,638	92,644	97,695
	<b>D90 (Gy)</b>	150,698	155,343	164,895
<b>Recto</b>	<b>D2cc (Gy)</b>	105,549	105,366	110,979
	<b>D0.1cc (Gy)</b>	194,129	190,846	195,562
	<b>D100(Gy)</b>	9,407	7,416	5,010

#### 4.4 Metodologia da análise estatística

Antes da análise estatística propriamente dita foi feita uma análise preliminar no sentido de se tentar encontrar associações evidentes, à primeira vista, entre diferentes parâmetros e a toxicidade observada. Foram registados os valores médios de diferentes parâmetros para cada categoria de toxicidade, com o objectivo de comparar os grupos presença *vs* ausência dessa toxicidade. Foi também registada a percentagem de pacientes cujos parâmetros dosimétricos cumprem ou não cumprem os critérios de aceitação estabelecidos (Tabela 4.3), e desses, em quantos foi observada cada uma das toxicidades.

O estudo estatístico separa-se em quatro partes: 1. influência das variáveis na toxicidade gastrointestinal; 2. na toxicidade génito-urinária em geral; 3. na retenção urinária (todas elas referentes a um grau máximo de toxicidade igual ou superior a 2); e 4. na presença de toxicidade gastrointestinal, independentemente do grau. Escolheu-se separar a retenção urinária da toxicidade génito-urinária geral uma vez que é, de todos os efeitos adversos, um dos que mais afecta a qualidade de vida do paciente. No caso da retenção urinária, um grau de toxicidade 2 corresponde aos casos em que é necessária algaliação e/ ou medicação após os episódios de retenção, de acordo com o sistema de classificação CTCAE. A toxicidade a nível sexual não foi incluída na análise estatística por só existir informação relativa à função sexual dos pacientes em 23,6% dos casos. Também os *scores* do teste de IPSS inicial, por este só ter sido realizado para 61,1% dos pacientes, foram excluídos da análise multivariada logo à partida, ainda que se tenha analisado a sua influência nas fases anteriores da análise.

As variáveis clínicas e dosimétricas escolhidas para fazerem parte da análise foram aquelas consideradas na literatura, nos estudos cujo objectivo era também avaliar a relação entre diferentes parâmetros e a toxicidade rectal e génito-urinária pós-tratamento. A sua listagem pode ver-se na Tabela 4.8.

**Tabela 4.8:** Listagem de todas variáveis categóricas e contínuas tidas em conta na primeira fase da análise estatística.

<b>Variáveis categóricas</b>	Diabetes
	Hipertensão arterial
	Hormonoterapia
	Ano de implante
<b>Variáveis contínuas</b>	Volume da próstata
	Idade
	Número de sementes
	Número de agulhas
	Densidade de sementes
	Qmax
	<u>Parâmetros dosimétricos</u>
	<b>Próstata:</b> D90, V100 e V150 pré-implante; D90, V100, V150, V200, V90 e D100 pós-implante
	<b>Uretra:</b> UD10 e UD30 pré-implante
	<b>Recto:</b> RD2cc e RD0.1cc pré-implante; RD2cc, RD0.1cc; RV100 e RD100 pós-implante

Qmax – fluxo urinário máximo (ml/s)

**Tabela 4.9:** Descrição dos parâmetros dosimétricos usados neste estudo

Parâmetro	Descrição
D90	Dose mínima recebida por 90% da próstata
V100	Percentagem de volume da próstata que recebe pelo menos 100% da dose prescrita
V150	Percentagem de volume da próstata que recebe pelo menos 150% da dose prescrita
V200	Percentagem de volume da próstata que recebe pelo menos 200% da dose prescrita
V90	Percentagem de volume da próstata que recebe pelo menos 90% da dose prescrita
D100	Dose mínima que cobre 100% da próstata
UD10	Dose mínima recebida por 10% da uretra
UD30	Dose mínima recebida por 30% da uretra
RD2cc	Dose mínima recebida por 2cm <sup>3</sup> do recto
RD0.1cc	Dose mínima recebida por 0.1cm <sup>3</sup> do recto
RV100	Volume do recto (em cm <sup>3</sup> ) que recebe pelo menos 100% da dose prescrita
RD100	Dose mínima que cobre 100% do recto

A metodologia escolhida para averiguar a existência de relação entre estas variáveis e as toxicidades registadas foi a realização de uma pré-selecção a partir da qual se escolheriam os parâmetros mais significativos para serem sujeitos a análise univariada e multivariada usando um modelo de regressão logística. Na pré-selecção foi aplicado o teste do Qui-quadrado e o teste exacto de Fisher (quando mais de 20% das células da tabela têm frequência esperada inferior a 5) às variáveis categóricas e os testes t e de Mann-Whitney às contínuas. Foi usado o teste de Mann-Whitney nos casos em que os pressupostos do teste t não foram verificados. O pressuposto da normalidade foi verificado através do teste de Shapiro-Wilks, uma vez que é o mais indicado para amostras de tamanho pequeno (menor que 50), e a homogeneidade das variâncias foi verificada através do teste de Levene. Depois da aplicação dos testes do qui-quadrado, teste t e de Mann-Whitney, eliminaram-se (para cada tipo de toxicidade em estudo) os parâmetros cujo *p-value* resultante da aplicação dos testes foi superior a 0.2. Aos que se mostraram significativos a esse nível de significância foi realizada análise univariada usando regressão logística. Variáveis com *p-value* entre 0.2 e 0.25 foram seleccionadas caso se tenham mostrado muito significativas em estudos encontrados na literatura ou caso o *p-value* seja muito próximo de 0.2. Foi usado o mesmo sistema de exclusão (nível de significância de 20%), após a análise univariada, na selecção das variáveis a incluir na análise multivariada. Na análise multivariada foram consideradas significativas as variáveis cujo *p-value* foi inferior a 0.05. A análise estatística foi feita com recurso ao software SPSS v23 e 24.

## 4.5 Modelos e testes estatísticos usados

### 4.5.1 Teste do Qui-quadrado de independência

O teste Qui-quadrado permite analisar a relação de independência entre variáveis qualitativas nominais. Os dados são organizados em tabelas de contingência (de 2x2, caso se estejam a testar duas variáveis dicotómicas), onde nas linhas (L) estão as categorias de uma das variáveis, e nas colunas (C)



as categorias da outra. Cada célula da tabela L x C representa a contagem total dos casos para um par específico de categorias.

O teste compara o número de sujeitos que se distribuem por uma determinada categoria com o número de sujeitos que se esperaria que se distribuíssem por essa mesma categoria, caso não existissem diferenças. O teste reflecte o tamanho das diferenças entre as frequências observadas e esperadas, e testa a hipótese nula de que as duas variáveis são independentes. A hipótese alternativa é a de que as duas variáveis não são independentes. [65]

Os requisitos para a aplicação deste teste são [66]:

- As duas variáveis são categóricas;
- Cada variável tem duas ou mais categorias;
- Existe independência de observações;
- A amostra ser relativamente grande (as frequências esperadas para cada célula são pelo menos 1; e as frequências esperadas não devem ser menos que 5 para mais de 20% das células); nos casos em que isto não se verifica deve ser usado o teste exacto de Fisher.

A estatística de teste do teste do Qui-Quadrado de independência denota-se por  $\chi^2$  e tem a fórmula

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^C \frac{(o_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}} \quad (4.1)$$

onde  $o_{ij}$  é a frequência observada na célula  $i, j$  e  $e_{ij}$  a frequência esperada, sob a hipótese nula, da célula  $i, j$ . Esta última é calculada da forma

$$e_{ij} = \frac{\text{total linha } i \times \text{total coluna } j}{\text{total}} \quad (4.2)$$

O valor calculado de  $\chi^2$  é comparado com o valor crítico (tabelado) de  $\chi_\alpha^2$  com  $(L - 1)(C - 1)$  graus de liberdade, e a hipótese nula é rejeitada se  $\chi^2 > \chi_\alpha^2$  (ou se da execução do teste resultar um  $p$ -value inferior a  $\alpha$ ). [66]

#### 4.5.2 Teste de Mann-Whitney

O teste de Mann-Whitney  $U$  é o teste não paramétrico correspondente ao teste  $t$  para comparar médias de amostras independentes, e aplica-se quando este último não pode ser aplicado por violação do pressuposto de normalidade. O teste de Mann-Whitney permite comparar as médias das ordenações (*mean ranks*) de duas amostras aleatórias independentes. Exige apenas que os dados estejam, pelo menos, em escala ordinal e que a variável observada seja contínua. A hipótese nula a ser testada é a de que a probabilidade de um elemento retirado ao acaso da amostra 1 ser maior que um retirado ao acaso da amostra 2 é 50%. [67]

O teste de Mann-Whitney testa então a hipótese nula de que a mediana da amostra 1 é igual à mediana da amostra 2. A hipótese alternativa é a de que as medianas das duas amostras são diferentes.

Sejam  $(X_1, X_2, \dots, X_{n1})$  e  $(Y_1, Y_2, \dots, Y_{n2})$  duas amostras aleatórias provenientes das populações  $X$  e  $Y$ , respectivamente. As observações das duas amostras são ordenadas em conjunto, de forma

crescente, e atribuem-se as  $n = n_1 + n_2$  ordens correspondentes. Caso haja observações iguais são atribuídas a essas observações as médias das ordens que seriam atribuídas se não houvesse empates. Somam-se as ordens atribuídas aos elementos da amostra retirada da população  $X$ :

$$T = \sum_{i=1}^{n_1} R(X_i) \quad (4.3)$$

Sendo  $R(X_i)$  a ordem atribuída a  $X_i$ .

A estatística de teste do teste de Mann-Whitney denota-se por  $U$  e tem a fórmula

$$U = T - \frac{n_1(n_1+1)}{2} \quad (4.4)$$

Para amostras de dimensão reduzida, há tabelas que fornecem os valores críticos de  $U$ . Para valores elevados de  $n_1$  e  $n_2$ , e sob a hipótese nula, tem-se

$$Z = \frac{U - \frac{n_1 n_2}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 n_2 (n+1)}{12}}} \sim N(0,1) \quad (4.5)$$

Se a percentagem de empates for muito elevada tem-se, sob a hipótese nula,

$$Z = \frac{U - \frac{n_1(n+1)}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 n_2}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n R_i^2 - \frac{n_1 n_2 (n+1)^2}{4(n-1)}}} \sim N(0,1) \quad (4.6)$$

A decisão de rejeitar ou não a hipótese nula é tomada consoante a relação entre o resultado do teste e a região crítica, ou por avaliação do  $p$ -value. Rejeita-se a hipótese nula se  $|Z| > Z_\alpha$  ou se o  $p$ -value for inferior ao nível de significância  $\alpha$ . [68]

#### 4.5.3 Teste t (para duas amostras independentes)

O teste paramétrico  $t$  para duas amostras independentes aplica-se quando se tem uma variável quantitativa e se pretende comparar a sua média em dois grupos populacionais independentes definidos por uma variável qualitativa. Os pressupostos deste teste são a independência das amostras, a homogeneidade de variâncias e que as duas amostras sejam retiradas de populações normalmente distribuídas. Caso os pressupostos não se verifiquem realiza-se, em alternativa, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney  $U$ . [69]

O teste  $t$  para duas amostras independentes testa a hipótese nula de que a média da amostra 1 é igual à média da amostra 2. A hipótese alternativa é a de que as médias das duas amostras são diferentes.

A estatística de teste do teste  $t$  para duas amostras independentes é

$$T = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}}, \quad (4.7)$$

onde  $N_1$  e  $N_2$ ,  $\bar{Y}_1$  e  $\bar{Y}_2$ , e  $s_1^2$  e  $s_2^2$  são os tamanhos, médias e variâncias das amostras, respectivamente. Se se assumir que as variâncias das amostras são iguais, então a fórmula fica reduzida a

$$T = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{s_p \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}, \quad (4.8)$$

$$\text{onde } s_p^2 = \frac{(N_1 - 1)s_1^2 + (N_2 - 1)s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}. \quad (4.9)$$

Rejeita-se a hipótese nula de que as duas médias são iguais se  $|T| > t_{1-\frac{\alpha}{2}, v}$ , onde  $\alpha$  é o nível de significância,  $t_{1-\frac{\alpha}{2}, v}$  é o valor crítico da distribuição  $t$  com  $v$  graus de liberdade, e

$$v = \frac{\left(\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}\right)^2}{\frac{(s_1^2/N_1)^2}{N_1 - 1} + \frac{(s_2^2/N_2)^2}{N_2 - 1}} \quad (4.10).$$

Se se assumir variâncias iguais, então  $v = N_1 + N_2 - 2$  (4.11).

Alternativamente, pode rejeitar-se a hipótese nula se, ao realizar o teste, o  $p$ -value obtido for inferior a  $\alpha$ . [70]

#### 4.5.4 Modelo de regressão logística

A regressão logística é a análise de regressão mais apropriada quando a variável dependente é dicotómica ou binária. Como qualquer análise de regressão, a regressão logística é uma análise preditiva. É usada para descrever e explicar a relação existente entre uma variável dependente binária e uma ou mais variáveis nominais, ordinais ou contínuas independentes que determinam um *outcome* (representado de forma dicotómica pela variável dependente). A variável dependente só contém informação sob a forma de uns (verdade/ presente) e zeros (falso/ não presente).

O objectivo da regressão logística é encontrar o modelo que melhor se ajuste à relação entre a variável dicotómica de interesse e o conjunto de variáveis explicativas independentes. A regressão logística gera os coeficientes de uma fórmula que prediz uma transformação logarítmica da probabilidade da presença da característica de interesse: [71]

$$\text{logit}(p) = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_kX_k \quad (4.12)$$

onde  $p$  é a probabilidade da presença da característica de interesse. A transformação logarítmica (ou *logit*) é definida como

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) \quad (4.13)$$

$$\text{em que } \left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{\text{probabilidade da presença da característica}}{\text{probabilidade da ausência da característica}}. \quad (4.14)$$

## Capítulo 5 Resultados

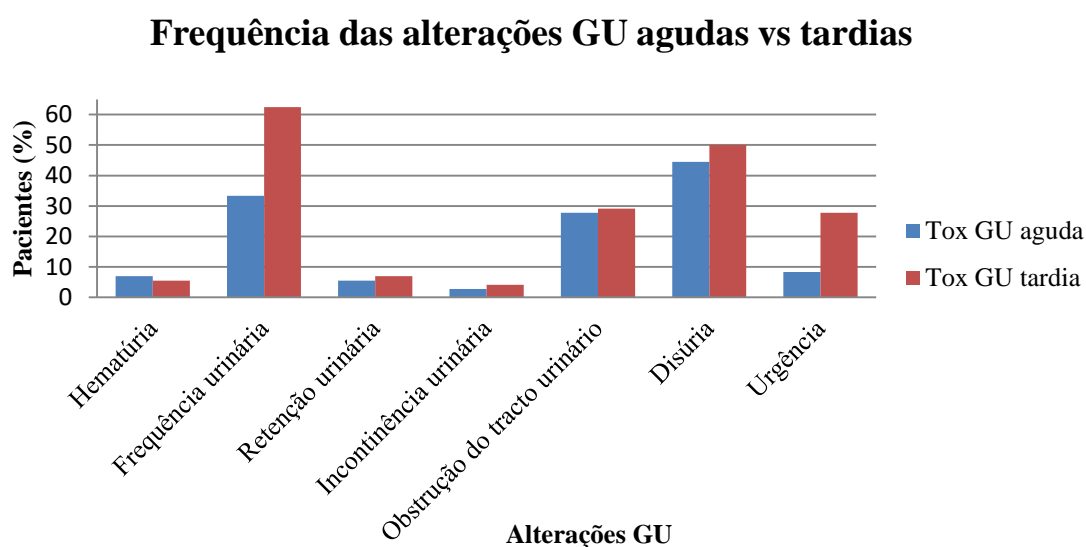
Apresentam-se aqui um estudo descritivo e ilustrativo da frequência e severidade dos sintomas registados e os resultados da análise estatística, cada um dividido por tipo de toxicidade.

### 5.1 Presença de toxicidade

A partir dos registos dos efeitos secundários GU e GI fez-se um estudo descritivo da frequência e severidade destes (nas fases aguda e tardia, e no total) e apontaram-se os resultados mais relevantes, assim como a percentagem de pacientes que, à data do último follow-up, já não apresentava quaisquer sintomas. Apresenta-se ainda o resultado da frequência das toxicidades GI e GU por ano, contemplando o período em estudo – de 2011 a 2013.

#### 5.1.1 Toxicidade génito-urinária

Os efeitos secundários génito-urinários que ocorreram com maior frequência foram o aumento da frequência urinária e a disúria, tanto no período de 3 meses que se seguiu ao implante como de forma tardia (Figura 5.1). No total (tendo em conta todo o período de *follow-up*), o aumento da frequência urinária e a disúria foram ambos sentidos por 69,4% dos pacientes. 11,1% dos pacientes experienciaram episódios de retenção urinária. A maior parte dos efeitos secundários foi sentida por uma percentagem maior de pacientes na fase tardia.

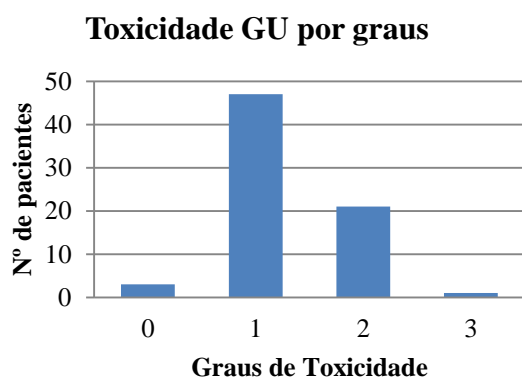


**Figura 5.1:** Incidência dos efeitos secundários génito-urinários agudos e tardios, em percentagem de pacientes

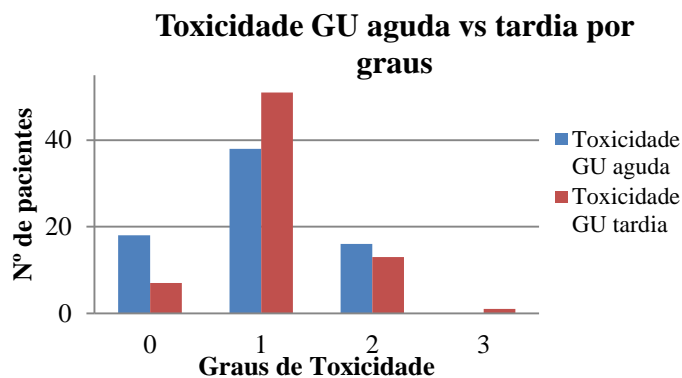
4,17% dos pacientes não sentiu qualquer efeito secundário ao nível génito-urinário durante o período de follow-up. A maioria, 65,3% dos pacientes, experienciou efeitos de grau de toxicidade máximo 1, 29,2% teve pelo menos um sintoma de grau 2, e apenas um paciente teve sintomas de grau 3 (Figura 5.2).

**Tabela 5.1:** Frequência dos graus de toxicidade dos efeitos secundários génito-urinários agudos e tardios

		Hematúria	Frequência urinária	Retenção urinária	Incontinência urinária	Obstrução do tracto urinário	Disúria	Urgência
Agudos	Grau 0	67	48	68	70	52	40	66
	%	93,06	66,67	94,44	97,22	72,22	55,56	91,67
	Grau 1	5	15	1	2	18	29	4
	%	6,94	20,83	1,39	2,78	25,00	40,28	5,56
	Grau 2	0	9	3	0	2	3	2
	%	0,00	12,50	4,17	0,00	2,78	4,17	2,78
	Grau 3	0	0	0	0	0	0	0
	%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tardios	Grau 0	68	27	67	69	51	36	52
	%	94,44	37,50	93,06	95,83	70,83	50,00	72,22
	Grau 1	4	35	3	3	18	33	13
	%	5,56	48,61	4,17	4,17	25,00	45,83	18,06
	Grau 2	0	10	2	0	2	3	7
	%	0,00	13,89	2,78	0,00	2,78	4,17	9,72
	Grau 3	0	0	0	0	1	0	0
	%	0,00	0,00	0,00	0,00	1,39	0,00	0,00



**Figura 5.2:** Grau máximo de toxicidade génito-urinária, aguda ou tardia, manifestada nos pacientes



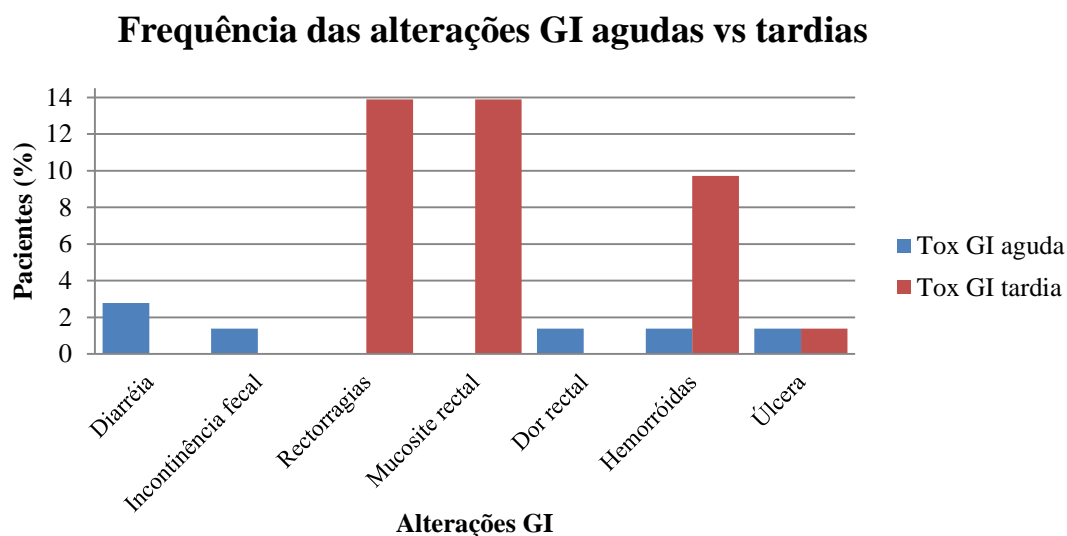
**Figura 5.3:** Graus de toxicidade génito-urinária agudos (a azul) e tardios (a vermelho)

69 pacientes sentiram, pelo menos a dada altura, algum efeito secundário GU. Para 3 destes pacientes, não ficou registada pelo médico na última consulta qualquer informação relativa à presença de toxicidade GU. Para os outros 66, os registos mostraram que mais de metade dos pacientes (52,17%) já não sentia qualquer alteração ao nível GU à data da última consulta. 8 pacientes fizeram retenção urinária, e apenas num caso o problema persistiu até à data do último *follow-up*.

### 5.1.2 Toxicidade gastrointestinal

Os efeitos secundários gastrointestinais que ocorreram com maior frequência foram rectorragias, mucosite rectal e hemorróidas. Tanto as rectorragias como a mucosite rectal afectaram

13,89% dos pacientes. De notar que a grande maioria das alterações GI se manifestaram no período tardio (Figura 5.4).

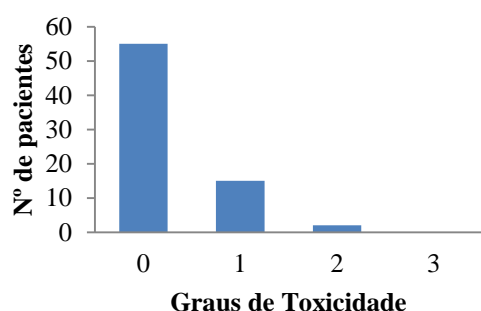
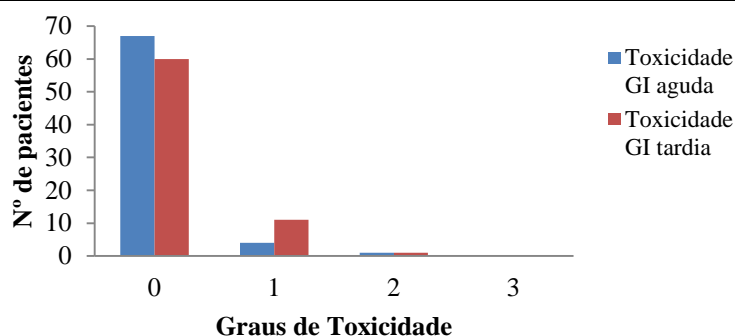


**Figura 5.2:** Incidência dos efeitos secundários gastrointestinais agudos e tardios, em percentagem de pacientes

A grande maioria dos pacientes (76,39%) não se queixou de qualquer efeito secundário GI durante o período de follow-up, 20,83% teve sintomas de grau máximo 1, 2,78% de grau 2 e nenhum caso registou toxicidade GI de grau 3 (Figura 5.5).

**Tabela 5.2:** Frequência dos graus de toxicidade dos efeitos secundários gastrointestinais agudos e tardios

		Diarréia	Incontinência fecal	Rectorragias	Mucosite rectal	Dor rectal	Hemorróidas	Úlcera
Agudos	<b>Grau 0</b>	70	71	72	72	71	71	71
	<b>%</b>	97,22	98,61	100	100	98,61	98,61	98,61
	<b>Grau 1</b>	2	1	0	0	1	1	0
	<b>%</b>	2,78	1,39	0,00	0,00	1,39	1,39	0,00
	<b>Grau 2</b>	0	0	0	0	0	0	1
	<b>%</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,39
	<b>Grau 3</b>	0	0	0	0	0	0	0
	<b>%</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tardios	<b>Grau 0</b>	72	72	62	62	72	65	71
	<b>%</b>	100	100	86,11	86,11	100,00	90,28	98,61
	<b>Grau 1</b>	0	0	9	9	0	7	1
	<b>%</b>	0,00	0,00	12,50	12,50	0,00	9,72	1,39
	<b>Grau 2</b>	0	0	1	1	0	0	0
	<b>%</b>	0,00	0,00	1,39	1,39	0,00	0,00	0,00
	<b>Grau 3</b>	0	0	0	0	0	0	0
	<b>%</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

**Toxicidade GI por graus****Figura 5.4:** Grau máximo de toxicidade gastrointestinal, aguda ou tardia, manifestada nos pacientes**Toxicidade GI aguda vs tardia****Figura 5.3:** Graus máximos de toxicidade gastrointestinal agudos (a azul) e tardios (a vermelho)

No total, 23,61% dos pacientes sentiu efeitos secundários ao nível gastrointestinal, independentemente do grau de toxicidade ou da altura em que foram sentidos. Desses, 70,59% já não tinham queixas GI no último *follow-up* documentado. Relativamente aos casos em que houve ocorrência de rectorragias, à data do último *follow-up* metade dos pacientes ainda tinha episódios esporádicos.

### 5.1.3 Registo dos graus máximos de toxicidade GU e GI por ano

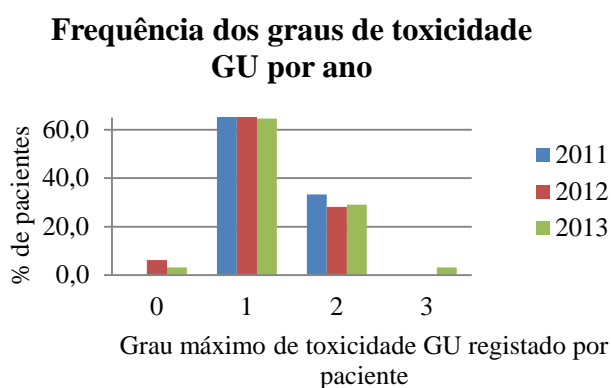
O grau máximo de toxicidade génito-urinário ou gastrointestinal para cada paciente corresponde ao grau de toxicidade mais elevado por ele experienciado no conjunto dos sintomas individuais, na fase aguda ou tardia. Foram levantados os graus máximos de toxicidade por ano, para cada tipo de toxicidade, e podem ser vistos na Tabela 5.3.

Nos três anos considerados, a percentagem de pacientes que registou um grau máximo de toxicidade génito-urinário de 1 foi semelhante – aproximadamente 65% –, e também a toxicidade de grau 2 teve pouca variação na frequência – entre 28,1 e 33,3%. Não é perceptível nenhuma tendência clara, crescente ou decrescente, ao longo dos 3 anos para os diferentes graus de toxicidade observados.

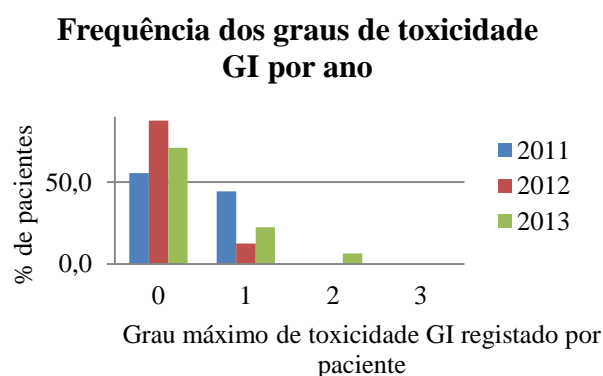
O único sintoma génito-urinário de grau 3 registado diz respeito ao ano de 2013. Não houve registo de episódios de retenção urinária no primeiro ano; nos anos 2012 e 2013 a percentagem de casos de retenção foi 9,4% e 16,1%, respectivamente. Dos casos de retenção em que o grau de severidade foi maior (grau 2), 75% ocorreram no ano 2013 e 25% em 2012. Nos 3 anos considerados, uma grande percentagem de pacientes não sentiu qualquer efeito secundário GI – 55,6%, 87,5% e 71%, por ordem cronológica –, sendo que o primeiro ano foi quando houve maior percentagem de presença de toxicidade GI. Os dois únicos casos de toxicidade GI de grau 2 ocorreram no ano 2013.

**Tabela 5.3:** Frequência dos graus máximos de toxicidade génito-urinária e gastrointestinal por ano

	Grau máximo de toxicidade GU				Grau máximo de toxicidade GI			
	0	1	2	3	0	1	2	3
<b>2011</b>	0	6	3	0	5	4	0	0
<b>%</b>	0,0	66,7	33,3	0,0	55,6	44,4	0,0	0,0
<b>2012</b>	2	21	9	0	28	4	0	0
<b>%</b>	6,3	65,6	28,1	0,0	87,5	12,5	0,0	0,0
<b>2013</b>	1	20	9	1	22	7	2	0
<b>%</b>	3,2	64,5	29,0	3,2	71,0	22,6	6,5	0,0



**Figura 5.6:** Frequência, em percentagem, dos graus máximos de toxicidade GU por ano. A azul – ano 2011; a vermelho – ano 2012; a verde – ano 2013



**Figura 5.5:** Frequência, em percentagem, dos graus máximos de toxicidade GI por ano. A azul – ano 2011; a vermelho – ano 2012; a verde – ano 2013

## 5.2 Comparação dos dados dosimétricos pré e pós implante

A avaliação da qualidade do implante é feita com base nos dados dosimétricos pós-implante. É recomendado que esta avaliação dosimétrica pós-implante seja feita um mês após o implante, para que o inchaço causado pelo edema da próstata desapareça. Contudo, é difícil prever a dosimetria pós-implante durante o procedimento de implante. Certos factores como imprecisão no contorno das estruturas anatómicas, edema, deformação da próstata causada pela sonda de TRUS, migração de sementes e dificuldade em localizar de forma exacta as sementes usando a sonda de TRUS levam a que se estime de forma pouco precisa a dose recebida pelos órgãos de risco. [72] Como o implante guiado por TRUS tem algumas limitações quanto a conseguir saber-se a posição final das sementes, é importante saber de que forma a dosimetria pré e pós implante estão relacionadas.

Os dados dosimétricos disponíveis apenas permitem fazer avaliação das diferenças dos valores dosimétricos pré e pós implante de cinco parâmetros, três da próstata e dois do recto. Na Tabela 5.4 apresentam-se as médias e desvio padrão destes parâmetros dosimétricos, assim como a variação



média em percentagem e os resultados do teste t para amostras emparelhadas. A variação individual de cada parâmetro foi feito da forma  $((X_{pós} - X_{pré})/X_{pré}) \times 100$ . Os resultados do teste t para amostras emparelhadas mostram que as diferenças nos valores dosimétricos pré e pós-implante são significativas para os cinco parâmetros ( $p < 0,05$ ) e que o valor de correlação nunca é superior a 0,5. O V100 da próstata é mais baixo no pós-implante em quase todos os pacientes, e tem uma variação média de -5,16% com valores entre -16,37% e 0,80%. O V150 pós-implante tem uma variação maioritariamente positiva, ainda que muitos casos apresentem um valor menor de V150 pós-implante, e apresenta uma grande amplitude de variação. A variação média é 4,13% e valores vão de -35,57% a 45,52%. O D90 pós-implante é na maioria dos casos mais baixo que o pré-implante, com uma amplitude de variação de -27,47% a 8,67% e uma média de -9,06%. O D2cc e o D0.1cc do recto têm quase sempre valores mais elevados no pós-implante, e são os parâmetros cujos valores de variação são maiores. O D2cc tem uma média de 17,56% de variação e amplitude -32,31 a 94,35%, e o D0.1cc tem valor médio de 26,51% e amplitude -29,90% a 144,06%.

**Tabela 5.4:** Comparação dos valores médios dos parâmetros dosimétricos com informação disponível pré e pós implante. Resultado do teste t aplicado a esses parâmetros

	Pré-implante		Pós-implante		Variação média		Teste t	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	(%)	Desvio padrão	p-value	correlação
<b>V100 (%)</b>	98,67	1,01	93,58	4,05	-5,16	3,89	0,000	0,330
<b>V150 (%)</b>	55,82	5,09	58,12	10,55	4,13	17,16	0,042	0,475
<b>D90 (Gy)</b>	174,57	5,39	158,79	14,15	-9,06	7,47	0,000	0,386
<b>D2cc (Gy)</b>	94,59	19,28	107,80	20,68	17,56	29,40	0,000	0,280
<b>D0.1cc (Gy)</b>	158,17	31,56	193,29	39,03	26,51	33,08	0,000	0,161

Procurou-se também determinar a variação dos parâmetros pré e pós-implante por ano de realização do implante. A análise escolhida foi visual uma vez que permite ver de uma forma mais imediata a evolução da variação da dosimetria pré-pós ao longo dos processos de implante, e assim analisar a curva de aprendizagem. Os gráficos resultantes podem ser vistos no Anexo C. O que se observa nestes gráficos é que em todos os casos menos no do V150 da próstata há uma tendência decrescente evidente da variação dosimétrica pré/pós-implante ao longo dos três anos, sendo que o último ano (2013) se destaca particularmente dos outros dois anos, ao apresentar não só valores muito mais baixos de variação dosimétrica como maior consistência nos valores dos pacientes desse ano. No caso do V150 da próstata não há aparentemente diferenças significativas entre os três anos.

### 5.3 Resultados da análise preliminar

Neste subcapítulo tenta-se perceber, sem recorrer a análise estatística, se existem diferenças evidentes entre os grupos com e sem toxicidades ao nível de diferentes factores (com foco maior nos parâmetros dosimétricos), e se o cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos é um factor determinante na toxicidade observada. O objectivo é comparar estes resultados com os resultados da análise estatística, uma vez que um parâmetro pode aparentar estar muito associado à presença de uma toxicidade e depois em análise multivariada mostrar não o ser. No entanto considera-se esta primeira

abordagem importante porque fornece uma ideia geral da associação entre toxicidades e factores e indica, para cada tipo de toxicidade, a que parâmetros se deve dar maior atenção. Separam-se aqui de novo a toxicidade GU (toxicidade GU e retenção urinária de grau  $\geq 2$ ) da GI (toxicidade GI de grau  $\geq 2$  e presença de toxicidade GI).

A Tabela 5.5 apresenta os valores médios de vários parâmetros dosimétricos, assim como do volume da próstata e do fluxo urinário máximo, quando se divide a amostra de acordo com a presença vs ausência de toxicidade GU de grau  $\geq 2$  (incluindo o caso específico da retenção urinária). Relativamente à toxicidade GU em geral de grau  $\geq 2$ , os parâmetros que se evidenciam mais quantos às diferenças dos valores médios são os parâmetros pré-implante do recto D2cc e D0.1cc (102,09 vs 91,28Gy e 171,70 vs 152,22Gy), e o volume da próstata (48,10 vs 42,01cm<sup>3</sup>, respectivamente). Atentando à parte da tabela referente à presença vs ausência de retenção urinária de grau  $\geq 2$  observam-se diferenças maiores nos parâmetros pós-implante D90 da próstata (166,37 vs 158,34Gy), D2cc e D0.1cc do recto (124,89 vs 106,76Gy e 217,82 vs 191,80), e no volume da próstata (56,54 vs 43,13cm<sup>3</sup>). Nos restantes parâmetros as diferenças não são significativas e há até vários casos em que o valor médio é inferior nos grupos que apresentaram as toxicidades.

**Tabela 5.5:** Valores médios de diferentes parâmetros para a presença ou ausência de toxicidade GU

Parâmetros		Tox GU $\geq 2$	Tox GU $< 2$	Retenção $\geq 2$	Retenção $< 2$
Pré-implante	V100	98,67	98,68	99,01	98,65
	V150	56,07	55,70	55,18	55,85
	D90	173,96	174,84	175,63	174,51
	UD10	182,56	180,65	179,14	181,35
	UD30	175,77	172,52	174,89	173,43
	RD2cc	102,09	91,28	100,74	94,22
	RD0.1cc	171,70	152,22	157,10	158,24
Pós-implante	V100	93,75	93,50	95,29	93,47
	V150	56,19	58,99	57,43	58,16
	V200	26,37	27,71	25,21	27,42
	V90	96,87	96,72	97,69	96,71
	D100	93,67	94,54	95,63	94,19
	D90	158,47	158,93	166,37	158,34
	RD2cc	109,05	107,22	124,89	106,76
	RD0.1cc	193,32	193,27	217,82	191,80
	RV100	0,77	0,79	1,25	0,75
	RD100	6,59	6,65	6,29	6,65
Volume da próstata		48,10	42,01	56,54	43,13
Qmax		19,50	21,36	21,7	20,74

Qmax = Fluxo urinário máximo (ml/s).

54,2% dos pacientes (39 casos) tinha volume da próstata igual ou superior a 40cm<sup>3</sup>. Desses, 41% tem toxicidade GU de grau  $\geq 2$  e 10,3% fez retenção urinária com necessidade de algaliação. Dos pacientes com tamanho da próstata inferior a 40cm<sup>3</sup>, 18,2% apresentou toxicidade GU de grau  $\geq 2$  e nenhum fez retenção urinária de grau  $\geq 2$ . Ou seja, os quatro casos de retenção com necessidade de cateterização ocorreram em pacientes com volume da próstata superior a 40cm<sup>3</sup>. Observa-se então que

este valor de corte, já mencionado noutros estudos, evidencia diferenças significativas ao nível da toxicidade GU.

Só 87,5% dos pacientes (63 casos) apresenta na ficha clínica informação relativa à presença de diabetes, sendo que 13 têm diabetes e 50 não. Dos pacientes com diabetes, 53,8% apresentou toxicidade GU de grau  $\geq 2$  e 15,4% teve retenção urinária com necessidade de algaliação – grau de retenção  $\geq 2$ . Dos casos sem diabetes, 26% teve toxicidade GU de grau  $\geq 2$  e 4% teve retenção urinária de grau  $\geq 2$ . Estes resultados apontam, aparentemente, para uma associação significativa entre a presença de diabetes e a toxicidade génito-urinária, tanto em geral como para o caso específico da retenção urinária.

Foram contabilizados os casos de cumprimento e incumprimentos dos critérios dosimétricos e procurou-se saber quantos desses pacientes apresentavam cada uma das toxicidades tidas em conta neste estudo. Nas tabelas 5.6, 5.7 e 5.9 podem ver-se estes resultados relativamente à toxicidade GU e retenção urinária de grau  $\geq 2$  e toxicidade GI, respectivamente. Os critérios foram cumpridos em todos os pacientes para três parâmetros pré-implante: D90 da próstata, D10 da uretra e D2cc do recto. Os parâmetros com maior percentagem de incumprimento são o V150 da próstata pré-implante e pós-implante e o D0.1cc pós-implante do recto (19,4%, 26,8% e 65,7%, respectivamente).

No caso da toxicidade GU  $\geq 2$  as percentagens de casos de toxicidade só se diferenciam de forma mais visível entre casos de incumprimento de critérios vs incumprimento no caso do D30 da uretra. O D30 da uretra de 6,9% de pacientes (5 casos) foi superior a 188Gy, que é o limite superior recomendado, e 60% desses desenvolveu toxicidade GU de grau  $\geq 2$ . Dos 93,1% cujos valores de D30 são inferiores a 188Gy, 28,4% desenvolveu efeitos secundários GU  $\geq 2$ . Na retenção urinária de grau  $\geq 2$ , 1 dos 5 pacientes (20%) com o D30 da uretra superior a 188Gy fez retenção urinária vs 3 dos 67 (4,5%) com o D30 inferior a 188Gy. 1 de 4 pacientes (25%) com D90 pós-implante superior a 180Gy fez retenção urinária vs 3 pacientes de 67 (4,5%) com D90 inferior a 180Gy.

**Tabela 5.6:** Frequência do cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos e registo dos casos de toxicidade GU  $\geq 2$  para cada caso

Parâmetros (incumprimento)	Incumprimento de critérios		Cumprimento de critérios	
	Casos (%)	Casos tox GU $\geq 2$ (%)	Casos (%)	Casos tox GU $\geq 2$ (%)
<b>D90 pré-implante (&gt;188Gy)</b>	0 (0,0)	-	72(100,0)	22 (30,6)
<b>V150 pré-implante (&gt;60%)</b>	14 (19,4)	4 (28,6)	58 (80,6)	18 (31,0)
<b>UD10 pré-implante (&gt;217Gy)</b>	0 (0,0)	-	72(100,0)	22 (30,6)
<b>UD30 pré-implante (&gt;188Gy)</b>	5 (6,9)	3 (60,0)	67 (93,1)	19 (28,4)
<b>D90 pós-implante (&gt;180Gy)*</b>	4 (5,6)	1 (25,0)	67 (94,4)	21 (31,3)
<b>V150 pós-implante (&gt;65%)*</b>	19 (26,8)	5 (26,3)	52 (73,2)	17 (32,7)

\* Dizem respeito a 71 casos, menos um que os restantes parâmetros.

**Tabela 5.7:** Frequência do cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos e registo dos casos de retenção urinária de grau  $\geq 2$  para cada caso

Parâmetros (incumprimento)	Incumprimento de critérios		Cumprimento de critérios	
	Casos (%)	Casos retenção $\geq 2$ (%)	Casos (%)	Casos retenção $\geq 2$ (%)
<b>D90 pré-implante (&gt;188Gy)</b>	0 (0,0)	-	72(100,0)	4 (5,6)
<b>V150 pré-implante (&gt;60%)</b>	14 (19,4)	1 (7,1)	58 (80,6)	3 (5,2)
<b>UD10 pré-implante (&gt;217Gy)</b>	0 (0,0)	-	72(100,0)	4 (5,6)
<b>UD30 pré-implante (&gt;188Gy)</b>	5 (6,9)	1 (20,0)	67 (93,1)	3 (4,5)
<b>D90 pós-implante (&gt;180Gy)*</b>	4 (5,6)	1 (25,0)	67 (94,4)	3 (4,5)
<b>V150 pós-implante (&gt;65%)*</b>	19 (26,8)	1 (5,3)	52 (73,2)	3 (5,77)

\* Dizem respeito a 71 casos, menos um que os restantes parâmetros.

A Tabela 5.8 apresenta os valores médios de vários parâmetros dosimétricos quando se divide a amostra de acordo com a presença vs ausência de toxicidade GI. Os parâmetros dosimétricos com diferenças mais marcadas são o D100 pós-implante do recto (100,51 vs 92,31Gy) e o D0.1cc pós-implante (202,07 vs 190,47Gy). No entanto, em todos os parâmetros excepto o D100 pós-implante do recto e o volume da próstata os valores médios são mais elevados no grupo com efeitos secundários GI.

**Tabela 5.8:** Valores médios de diferentes parâmetros para a presença ou ausência de toxicidade GI

Parâmetros		Tox GI $\geq 1$	Tox GI = 0
Pré- implante	V100	98,76	98,65
	V150	57,00	55,45
	D90	175,64	174,24
	UD10	183,73	180,46
	UD30	176,43	172,61
	RD2cc	97,17	93,79
	RD0.1cc	158,60	158,04
Pós- implante	V100	94,89	93,16
	V150	60,30	57,43
	V200	28,69	26,85
	V90	97,47	96,54
	D100	100,51	92,31
	D90	162,99	157,47
	RD2cc	113,94	105,83
	RD0.1cc	202,07	190,47
	RV100	0,92	0,74
	RD100	6,33	6,73
Volume da próstata		41,51	44,60

O parâmetro rectal V100 foi identificado em vários estudos como um factor significativamente associado à presença de toxicidade rectal, e mencionado o valor de  $1\text{cm}^3$  como valor de corte a ter em conta. 32,9% dos pacientes deste estudo tiveram valor de V100 pós-implante superior a  $1\text{cm}^3$ . Desses, 30,4% experienciaram toxicidade GI vs 21,3% dos que tiveram valores de V100 inferiores a  $1\text{cm}^3$ . Dos 2 pacientes com toxicidade GI de grau  $\geq 2$ , um teve o V100 superior a  $1\text{cm}^3$  e outro não.

Na tabela 5.9 a amostra está separada de novo em termos de cumprimento/incumprimento dos critérios dosimétricos, e apresentada a frequência dos casos de toxicidade GI para cada situação.

Para todos os parâmetros dosimétricos a percentagem de casos com toxicidade GI é semelhante para o cumprimento/incumprimento dos critérios, excepto para o D0.1cc do recto pré-implante, com 50% dos pacientes com D0.1cc superior a 217Gy a apresentar toxicidade GI vs 20,6% dos que têm valores inferiores a 217Gy.

**Tabela 5.9:** Frequência do cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos e registo dos casos de toxicidade GI para cada caso

Parâmetros (incumprimento)	Incumprimento de critérios		Cumprimento de critérios	
	Casos (%)	Casos tox GI $\geq 1$ (%)	Casos (%)	Casos tox GI $\geq 1$ (%)
<b>D90 pré-implante (&gt;188Gy)</b>	0 (0,0)	-	72 (100,0)	17 (23,6)
<b>V150 pré-implante (&gt;60%)</b>	14 (19,4)	4 (28,6)	58 (80,6)	12 (20,7)
<b>RD2cc pré-implante (&gt;145Gy)</b>	0 (0,0)	-	72 (100,0)	17 (23,6)
<b>RD0.1cc pré-implante (&gt;217Gy)</b>	4 (5,6)	2 (50,0)	68 (94,4)	14 (20,6)
<b>D90 pós-implante (&gt;180Gy)*</b>	4 (5,6)	1 (25,0)	67 (94,4)	15 (22,4)
<b>V150 pós-implante (&gt;65%)*</b>	19 (26,8)	6 (31,6)	52 (73,2)	10 (19,2)
<b>RD2cc pós-implante (&gt;145Gy)**</b>	3 (4,3)	1 (33,3)	67 (95,7)	15 (22,4)
<b>RD0.1cc pós-implante (&gt;174Gy)**</b>	46 (65,7)	12 (26,1)	24 (34,3)	4 (16,7)

\*, \*\* Dizem respeito a 71 e 70 casos, respectivamente.

Dos 2 pacientes com toxicidade GI $\geq 2$ , um deles teve todos os parâmetros rectais inferiores aos valores médios dos pacientes sem toxicidade GI $\geq 2$ , e o outro teve todos os valores muito acima dos valores médios dos restantes pacientes (excepto o RD100 pós-implante), com uma diferença mínima de 20Gy em cada parâmetro. Neste caso, o primeiro cumpriu os critérios dosimétricos e o segundo não.

No caso da toxicidade GI, a percentagem de casos com toxicidade foi sempre superior nos casos de incumprimento dos critérios. Na retenção urinária apenas num parâmetro não é seguida esta tendência, mas a diferença nas percentagens é de apenas 0,4%. O mesmo já não se verifica para a toxicidade GU de grau $\geq 2$ , onde se verifica que o único parâmetro onde a percentagem de casos de toxicidade é mais elevada no grupo de incumprimento (e o único parâmetro com diferenças significativas para esta toxicidade) é o D30 da uretra.

## 5.4 Resultados da análise estatística

Neste capítulo apresenta-se, para cada tipo de toxicidade considerada, primeiro o resultado da pré-selecção das variáveis (resultados dos testes de Qui-quadrado, teste exacto de Fisher, teste t e de Mann-Whitney) e depois os resultados da análise de regressão logística.

### 5.4.1 Toxicidade Génito-urinária de grau $\geq 2$

Depois da aplicação dos testes do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher, a única variável categórica seleccionada para a análise univariada por regressão logística foi a diabetes, por ser a única que se mostrou significativa ao nível de significância de 20% para a associação entre variáveis e a toxicidade GU de nível maior ou igual a 2 (Tabela 5.10). Considerou-se que bastava uma das três análises entre anos se mostrar significativa para que o ano de implante fosse analisado na regressão logística univariada, o que não se verificou.

**Tabela 5.10:** Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a presença de toxicidade GU de grau  $\geq 2$

Variáveis categóricas	p-value
Diabetes	<b>0,055*</b>
Hipertensão arterial	0,682
Hormonoterapia	0,440*
Ano1Ano2	1,000*
Ano1Ano3	1,000*
Ano2Ano3	0,721

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

\* foi considerado o resultado do teste exacto de Fisher

Os resultados do teste de Mann-Whitney mostram que o volume da próstata e o número de agulhas usado no tratamento são variáveis significativas ao nível de significância escolhido para a pré-selecção, 0.2. Ainda que tenham um p-value superior a 0.2 (mas não superior a 0.25), consideraram-se o *score* de IPSS e o fluxo urinário máximo, ambos pré-tratamento, como também sendo significativos (Tabela 5.11). A aplicação do teste t mostrou que a média do número de sementes e da densidade de sementes nos grupos com e sem toxicidade GU maior ou igual a 2 é significativamente diferente ao nível de significância de 20% (Tabela 5.12). Outros dois parâmetros, o D2cc e o D0.1cc pré-implante do recto, mostraram-se significativos mas não foram assinalados, nem vão ser incluídos na análise de regressão logística, por se considerar que não são relevantes no estudo da previsão de toxicidade GU (uma vez que não são tidos em conta em nenhuma das várias publicações encontradas na literatura).

**Tabela 5.11:** Resultados do teste de Mann-Whitney para a presença de toxicidade GU de grau  $\geq 2$ 

<b>Variáveis quantitativas</b>	<b>p-value</b>
Volume da próstata	<b>0,051</b>
Próstata D90 pré-implante	0,434
Próstata V100 pré-implante	0,413
Próstata V150 pré-implante	0,746
Uretra D10 pré-implante	0,946
Uretra D30 pré-implante	0,845
Idade	0,668
IPSS inicial	<b>0,223</b>
Nº de agulhas	<b>0,041</b>
Próstata V100 pós-implante	0,789
Próstata V90 pós-implante	0,818
Recto V100 pós-implante	0,970
Recto D100 pós-implante	0,648
Qmax	<b>0,210</b>

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

Qmax = fluxo urinário máximo (ml/s)

**Tabela 5.12:** Resultados do teste t para a presença de toxicidade GU de grau  $\geq 2$ 

<b>Variáveis quantitativas</b>	<b>p-value</b>
Recto D2cc pré-implante	0,029
Recto D0.1cc pré-implante	0,015
Nº de sementes	<b>0,069</b>
Densidade de sementes	<b>0,072</b>
Próstata V150 pós-implante	0,308
Próstata V200 pós-implante	0,434
Próstata D100 pós-implante	0,810
Próstata D90 pós-implante	0,910
Recto D2cc pós-implante	0,736
Recto D0.1cc pós-implante	0,996

A negrito: variáveis estatisticamente significativas.

Na análise univariada por regressão logística foram consideradas como significativas as variáveis com p-value inferior a 0.2. Todas as variáveis escolhidas na pré-selecção se mostraram significativas na análise univariada (Tabela 5.13). No entanto, não foi incluída na análise multivariada a variável densidade de sementes, uma vez que o volume da próstata e o número de sementes também se mostraram estatisticamente significativos. Uma vez que a densidade de sementes é calculada com as duas anteriores, estas estão muito correlacionadas e faz sentido que seja excluída da análise

multivariada a densidade de sementes. Também o *score* inicial de IPSS não foi incluído uma vez que a sua presença neste estudo tem um papel apenas de averiguação de uma possível associação com as toxicidades registadas, uma vez que só 61% dos pacientes fez o teste de IPSS e isso iria reduzir significativamente o tamanho da amostra usada em análise multivariada. Os resultados da análise multivariada mostram que a diabetes é a única variável estatisticamente significativa para prever toxicidades GU de grau maior ou igual a 2, apresentando um p-value de 0,047.

**Tabela 5.13:** Resultados da análise de regressão logística para a presença de toxicidade GU de grau  $\geq 2$

Variáveis	Análise UV	Análise MV
	p-value	p-value
Diabetes	<b>0,062</b>	<b>0,047</b>
Volume da próstata	<b>0,074</b>	0,294
IPSS inicial	<b>0,137</b>	-
Nº de agulhas	<b>0,067</b>	0,583
Nº de sementes	<b>0,074</b>	0,406
Densidade de sementes	<b>0,076</b>	-
Qmax	<b>0,190</b>	0,540

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

Abreviaturas: UV = univariada, MV = multivariada, Qmax = fluxo urinário máximo

#### 5.4.2 Retenção Urinária de grau $\geq 2$

À semelhança do que aconteceu no estudo da associação entre as variáveis categóricas e a toxicidade GU maior ou igual a 2, também no caso da retenção urinária de grau maior ou igual a 2 a diabetes é o único factor significativo (Tabela 5.14).

**Tabela 5.14:** Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação

Variáveis categóricas	p-value
Diabetes	<b>0,134*</b>
Hipertensão arterial	0,714*
Hormonoterapia	0,535*
Ano1Ano2	1,000*
Ano1Ano3	1,000*
Ano2Ano3	0,355

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

\* foi considerado o resultado do teste exacto de Fisher



Os resultados dos testes de Mann-Whitney e do teste t podem ver-se nas Tabelas 5.15 e 5.16, respectivamente. As variáveis contínuas que mostraram ter diferenças significativas nas médias entre os grupos com e sem retenção urinária de grau  $\geq 2$  foram o volume da próstata, o *score* de IPSS pré-implante, o número de agulhas, a densidade de sementes e o número de sementes. Os parâmetros dosimétricos V100 e D2cc pós-implante do recto também tiveram valores de *p-value* inferiores a 0.2 mas não se consideraram relevantes para o estudo da retenção urinária e não foram incluídos na análise de regressão logística.

**Tabela 5.15:** Resultados do teste de Mann-Whitney para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação

Variáveis quantitativas	p-value
Volume da próstata	<b>0,018</b>
Próstata D90 pré-implante	0,844
Próstata V100 pré-implante	0,547
Próstata V150 pré-implante	0,815
Uretra D10 pré-implante	0,507
Uretra D30 pré-implante	0,825
Idade	0,648
IPSS inicial	<b>0,186</b>
Nº de agulhas	<b>0,088</b>
Densidade de sementes	<b>0,043</b>
Próstata V100 pós implante	0,331
Próstata V90 pós-implante	0,454
RectoV100 pós-implante	0,142
Recto D100 pós-implante	0,949
Qmax	0,589

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

Qmax = fluxo urinário máximo (ml/s)

**Tabela 5.16:** Resultados do test t para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação

Variáveis quantitativas	p-value
D2cc pré-implante	0,518
D0.1cc pré-implante	0,945
Nº de sementes	<b>0,041</b>
Próstata V150 pós-implante	0,894
Próstata V200 pós-implante	0,522
Próstata D100 pós-implante	0,843
Próstata D90 pós-implante	0,276
Recto D2cc pós-implante	0,091
Recto D0.1cc pós-implante	0,201

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

Na análise univariada por regressão logística foram consideradas como significativas as variáveis com *p-value* inferior a 0.2. Todas as que foram estatisticamente significativas na pré-selecção, excepto o *score* de IPSS, se mostraram também significativas na análise univariada (Tabela 5.17). Pela mesma razão do caso GU de grau maior ou igual a 2 – correlação grande entre densidade de sementes e volume da próstata e número de sementes – não se incluíram na análise multivariada todas as variáveis significativas em análise univariada. Excluíram-se o volume da próstata e o número de sementes e incluiu-se a densidade de sementes. Esta escolha teve que ver com a comparação entre casos (incluir uns parâmetros versus outros), de forma que foi escolhido o modelo com maior poder predictor. A juntar à densidade de sementes incluíram-se a diabetes e o número de agulhas. Nenhuma variável foi estatisticamente significativa ao nível de significância de 5% na análise multivariada, com a diabetes a mostrar-se o indicador com maior influência na ocorrência de casos de retenção com necessidade de cateterização ( $p=0,105$ ).

**Tabela 5.17:** Resultados da análise de regressão logística para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação

Variáveis	Análise UV <i>p-value</i>	Análise MV <i>p-value</i>
Diabetes	<b>0,162</b>	0,105
Volume da próstata	<b>0,064</b>	-
IPSS inicial	0,996	-
Nº de agulhas	<b>0,082</b>	0,409
Densidade de sementes	<b>0,097</b>	0,234
Nº de sementes	<b>0,058</b>	-

A negrito: variáveis estatisticamente significativas  
Abreviaturas: UV = univariada, MV = multivariada

### 5.4.3 Toxicidade Gastrointestinal de grau $\geq 2$

Nenhuma variável categórica se mostrou estar associada à toxicidade GI de grau maior ou igual a 2, ao nível de significância de 20% (Tabela 5.18). Dentro dos parâmetros contínuos, avaliados pelo teste de Mann-Whitney (Tabela 5.19), a idade e o D100 pós-implante da próstata tiveram um *p-value* inferior a 0.2, sendo considerados significativos. O fluxo urinário máximo também apresentou um *p-value* inferior a 0.2, embora não se considere relevante para o estudo da toxicidade GI, e por isso não foi incluído na análise de regressão logística. O V200 pós-implante da próstata considerou-se também como significativo por ter um *p-value* muito próximo do valor de corte usado na selecção.

**Tabela 5.18:** Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a presença de toxicidade GI de grau  $\geq 2$ 

<b>Variáveis categóricas</b>	<b>p-value</b>
Diabetes	0,297*
Hipertensão arterial	0,799*
Hormonoterapia	0,665*
Ano1Ano2	-
Ano1Ano3	1,000*
Ano2Ano3	0,238*

\* foi considerado o resultado do teste exacto de Fisher

**Tabela 5.19:** Resultados do teste de Mann-Whitney para a presença de toxicidade GI de grau  $\geq 2$ 

<b>Variáveis quantitativas</b>	<b>p-value</b>
Volume da próstata	0,482
Próstata D90 pré-implante	0,732
Próstata V100 pré-implante	0,810
Próstata V150 pré-implante	0,355
Uretra D10 pré-implante	0,451
Uretra D30 pré-implante	0,631
Recto D2cc pré-implante	0,810
Recto D0.1cc pré-implante	0,864
Idade	<b>0,050</b>
IPSS inicial	NA
Nº de agulhas	0,385
Nº de sementes	0,668
Densidade de sementes	0,595
Próstata V100 pós-implante	0,466
Próstata V150 pós-implante	0,651
Próstata V200 pós-implante	<b>0,211</b>
Próstata V90 pós-implante	0,259
Próstata D100 pós-implante	<b>0,154</b>
Próstata D90 pós-implante	0,466
Recto D2cc pós-implante	0,805
Recto D0.1cc pós-implante	0,972
Recto V100 pós-implante	0,944
Recto D100 pós-implante	0,421
$\Delta$ Volume da próstata	0,211
Qmax	0,115

A negrito: pvariáveis estatisticamente significativas

Qmax = fluxo urinário máximo (ml/s)

$\Delta$  Volume da próstata = Variação do volume da próstata, determinado antes e um mês depois do implante.

Na análise univariada por regressão logística foram consideradas como significativas as variáveis com *p-value* inferior a 0.2. As que se mostraram significativas foram a idade e o D100 pós-implante da próstata. Foi feita análise multivariada com estas variáveis, e nenhuma se mostrou significativa ao nível de significância de 5% (Tabela 5.20). Nenhuma pode servir, portanto, como preditor de toxicidades GI de grau maior ou igual a 2.

**Tabela 5.20:** Resultados da análise de regressão logística para a presença de toxicidade GI de grau  $\geq 2$

Variáveis	Análise UV	Análise MV
	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>
Idade	<b>0,139</b>	0,179
Próstata D100 pós-implante	<b>0,175</b>	0,115
Próstata V200 pós-implante	0,311	-

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

Abreviaturas: UV = univariada, MV = multivariada

#### 5.4.4 Presença de toxicidade Gastrointestinal

A análise da associação da presença de toxicidade rectal (grau  $\geq 1$ ) com as variáveis categóricas usando o teste do qui-quadrado e o teste de Fisher mostrou que o ano da realização do implante é o único factor estatisticamente significativo ao nível de significância de 20% (Tabela 5.21). Este factor mostrou-se importante quando comparados os anos 2011vs2012 e 2012vs2013 mas não 2011vs2013 ( $p=0.054$ ,  $p=0.105$  e  $p=0.437$ , respectivamente).

**Tabela 5.21:** Resultados do teste do Qui-quadrado e teste exacto de Fisher para a presença de toxicidade GI

Variáveis categóricas	<i>p-value</i>
Diabetes	0,735*
Hipertensão arterial	0,558
Hormonoterapia	1,000*
Ano1Ano2	<b>0,054*</b>
Ano1Ano3	0,437*
Ano2Ano3	<b>0,105</b>

A negrito: variáveis estatisticamente significativas.

\* foi considerado o resultado do teste exacto de Fisher

Na análise dos factores quantitativos através dos testes de Mann-Whitney e do teste t, que pode ser vista nas Tabelas 5.22 e 5.23, os parâmetros que apresentam diferenças significativas nos grupos com e sem toxicidade rectal são o V100, V90, D100 e D90 pós-implante da próstata, o V100 e D2cc pós-implante do recto e o edema da próstata. Tal como nos casos anteriores considera-se um *p-value* inferior a 0.2 como estatisticamente significativo.

**Tabela 5.22:** Resultados do teste de Mann-Whitney para a presença de toxicidade GI

Variáveis quantitativas	p-value
Próstata D90 pré-implante	0,491
Próstata V100 pré-implante	0,537
Próstata V150 pré-implante	0,486
Uretra D10 pré-implante	0,466
Uretra D30 pré-implante	0,486
Idade	0,989
IPSS inicial	0,629
Nº de agulhas	0,712
Próstata V100 pós-implante	<b>0,120</b>
Próstata V90 pós-implante	<b>0,126</b>
Recto V100 pós-implante	<b>0,242</b>
Recto D100 pós-implante	0,616
Qmax	0,686

A negrito: variáveis estatisticamente significativas.

Qmax= fluxo urinário máximo (ml/s)

**Tabela 5.23:** Resultados do teste t para a presença de toxicidade GI

Variáveis quantitativas	p-value
Volume da próstata	0,400
Recto D2cc pré-implante	0,534
Recto D0.1cc pré-implante	0,951
Nº de sementes	0,749
Densidade de sementes	0,287
Próstata V150 pós-implante	0,335
Próstata V200 pós-implante	0,323
Próstata D100 pós-implante	<b>0,035</b>
Próstata D90 pós-implante	<b>0,165</b>
$\Delta$ Volume da próstata	<b>0,189</b>
Recto D2cc pós-implante	<b>0,164</b>
Recto D0.1cc pós-implante	0,293

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

$\Delta$  Volume da próstata = Variação do volume da próstata, determinado antes e um mês depois do implante.

Estes parâmetros foram todos inicialmente incluídos na análise multivariada, mas no entanto foi excluído o factor variação do volume da próstata por duas razões: no modelo que incluía todas as variáveis significativas em análise univariada, a variação do volume da próstata apresentava um *p-value* de 0.710, sendo muito discrepante dos restantes; e quando se eliminou esta variável do modelo, o valor que representa a percentagem de casos que é correctamente prevista pelo modelo (e, portanto, a validade do modelo) manteve-se igual. Na Tabela 5.24 apresentam-se os resultados da análise multivariada. Ao nível de significância de 5%, o único parâmetro estatisticamente significativo é o ano da realização do implante, mais especificamente quando comparados os anos 2011 e 2012 ( $p=0.028$ ). Um outro factor a destacar, embora não seja significativo ao nível aqui considerado, é o D100 pós-implante da próstata ( $p=0.067$ ).

**Tabela 5.24:** Resultados da análise de regressão logística para a presença de toxicidade GI

Variáveis	Análise UV	Análise MV
	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>
Próstata V100 pós-implante	<b>0,134</b>	0,328
Próstata V90 pós-implante	0,205	-
Recto V100 pós-implante	0,285	-
Próstata D100 pós-implante	<b>0,041</b>	0,067
Próstata D90 pós-implante	<b>0,166</b>	0,244
$\Delta$ Volume da próstata	<b>0,190</b>	-
Recto D2cc pós-implante	<b>0,165</b>	0,138
Ano implante	<b>0,107</b>	0,088
Ano de implante (1)	0,045	<b>0,028</b>
Ano de implante (2)	0,389	0,159

A negrito: variáveis estatisticamente significativas

Abreviaturas: UV = univariada, MV = multivariada

$\Delta$  Volume da próstata = Variação do volume da próstata, determinado antes e um mês depois do implante

Ano implante (1) = ano de 2012 comparativamente ao ano de referência - 2011

Ano implante (2) = ano de 2013 comparativamente ao ano de referência - 2011

## Capítulo 6 Discussão

### Motivação e objectivo do trabalho

Quando se usa braquiterapia LDR no tratamento do cancro da próstata, assim como as restantes modalidades terapêuticas, existe o risco de ocorrência de efeitos secundários de severidade variável e que podem afectar a qualidade de vida do paciente no período pós-implante. É mais frequente a ocorrência de toxicidade génito-urinária, mas também o sistema gastrointestinal e a função sexual podem sair afectados. É então essencial tentar perceber de que forma se pode diminuir a dimensão destes efeitos sem que fique comprometida a eficácia do tratamento. Com isto em vista existem *guidelines* que estipulam critérios de aceitação (inferiores e superiores) para diferentes parâmetros dosimétricos. A existência de critérios padrão é muito importante no controlo do *outcome* no que respeita tanto a efeitos secundários como à eficácia do tratamento, mas ainda assim verifica-se que o período pós-implante traz em alguns casos efeitos adversos de grau intermédio de severidade.

Podem ser encontrados vários estudos na literatura que têm como objectivo tentar encontrar factores preditivos de toxicidade gastrointestinal e génito-urinária. Ainda que alguns estudos converjam nos mesmos parâmetros (nomeadamente volume da próstata e *score* inicial de IPSS para a toxicidade GU e o V100 do recto para a toxicidade GI), não existe consenso quanto aos parâmetros a que se deve dar especial atenção para tentar reduzir a severidade dos efeitos secundários. O presente trabalho tinha como objectivo contribuir de forma semelhante para o estudo da toxicidade observada depois do tratamento de braquiterapia e dos seus factores preditores, visando averiguar alguns pontos principais: se há influência de uns parâmetros mais do que outros, quão importante é o cumprimento dos critérios dosimétricos implementado no risco de ocorrência de toxicidade, e se é possível prever/prevenir efeitos secundários de maior severidade. Foi a primeira vez que foram usados os dados dos tratamentos de braquiterapia do IPO de Lisboa para realizar um estudo de investigação com este objectivo.

### Discussão dos resultados obtidos

A primeira parte do trabalho passou por um estudo descritivo da frequência de ocorrência de efeitos secundários pós tratamento. Concluiu-se que os efeitos secundários de natureza génito-urinária foram os mais frequentes, com 95,8% dos pacientes a ter pelo menos algum efeito secundário GU. Um único paciente apresentou toxicidade GU de grau 3, 29,2% teve sintomas de grau 2 e a maioria (65,3%) teve sintomas de grau 1 como máximo. Estes valores da presença de toxicidade GU encontram-se no intervalo esperado depois de atentar nos diversos estudos disponíveis na literatura. A toxicidade GU, de acordo com o trabalho de revisão de Park, D. S. (2012) [24], é experienciada por mais de 90% dos pacientes. E num estudo recente com 1313 pacientes [43], a incidência de toxicidade GU de grau  $\geq 2$  foi de 28%. Ainda relativamente à toxicidade GU, concluiu-se também que 8 pacientes (11,1%) desenvolveram retenção urinária, 4 dos quais (5,6%) com necessidade de algaliação (e, portanto, de grau 2, segundo a escala CTCAE). Nos estudos mais relevantes da literatura, apresentados no capítulo 3 deste trabalho, a amplitude de valores para a ocorrência de retenção urinária com necessidade de algaliação é 3 – 13 (%), pelo que mais uma vez os valores obtidos estão dentro do esperado. Os efeitos secundários gastrointestinais afectaram 23,6% dos pacientes, maioritariamente no período tardio e de grau 1 de toxicidade, e rectorragias e mucosite rectal foram os registos mais frequentes. Registaram-se dois casos (2,8%) de toxicidade GI de grau 2 e nenhum de grau 3 ou superior. Este valor de incidência de toxicidade GI  $\geq 2$  é inferior aos valores encontrados na literatura. No artigo de revisão de 2012 referido atrás [24] a amplitude de valores é 2 – 12% para toxicidade de grau 2 – 3, e em três artigos

mais recentes que esse encontram-se valores para a toxicidade de grau  $\geq 2$  entre 5,1 e 8,4% [55][56][58].

Foi feita depois uma análise preliminar com o objectivo de tentar perceber quais os parâmetros que variam de forma mais acentuada quando se separa a amostra em dois grupos, um com presença de determinada toxicidade e outro sem. Tentou-se também perceber a importância do cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos usados pelo IPO de Lisboa como *guideline* para a combinação eficácia do tratamento – diminuição de toxicidade. Para a toxicidade GU de grau  $\geq 2$  concluiu-se que os parâmetros com maior discrepância nos valores médios nos grupos com e sem esta toxicidade foram os D2cc e D0.1cc pré-implante do recto e o volume da próstata. Para a retenção urinária de grau  $\geq 2$  os parâmetros que se destacaram foram os D2cc e o D0.1cc pós-implante do recto, o D90 pós-implante da próstata e o volume da próstata. Quando se separou a amostra por presença ou ausência de diabetes verificou-se que no grupo com diabetes a percentagem de pacientes com registo destas duas toxicidades foi superior ao dobro da percentagem observada no grupo sem diabetes, o que leva a concluir que poderá haver uma influência significativa da presença de diabetes na toxicidade génito-urinária observada após o tratamento. Para a presença de toxicidade gastrointestinal, os parâmetros com valores médios mais díspares nos dois grupos foram o D100 pós-implante da próstata e o D0.1cc pós-implante do recto; no entanto também se verifica que todos os parâmetros apresentam valores médios mais altos no grupo com toxicidade. O V100 pós-implante do recto, visto com mais atenção, também se revelou um parâmetro de interesse. Separou-se a amostra por valores acima ou abaixo de 1cm<sup>3</sup> para o V100 do recto e verificou-se que a percentagem de pacientes com toxicidade rectal teve uma diferença de 10% de um grupo para outro, com o grupo de dosimetria mais elevada a apresentar a maior percentagem. Para a toxicidade GI de grau  $\geq 2$  não se compararam as médias de cada grupo uma vez que no grupo com toxicidade só há dois casos. No entanto, atentou-se à dosimetria desses dois pacientes e o que se observou foi um deles tinha vários parâmetros dosimétricos excessivamente elevados e o outro não, tendo valores abaixo da média dos restantes pacientes.

Desta análise preliminar fez parte também um estudo da implicação do não cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos na toxicidade observada. Observou-se que os parâmetros com maior percentagem de incumprimento foram o V150 pré e pós-implante da próstata e o D0.1cc pós-implante do recto (com percentagens de incumprimento de 19,4% a 65,7%). As conclusões mais relevantes deste estudo foram que: nos casos de incumprimento dosimétrico do D30 da uretra (valores acima de 188Gy) a percentagem de casos de toxicidade GU de grau  $\geq 2$  foi o dobro dos restantes pacientes; a percentagem de casos de retenção de grau  $\geq 2$  quando houve incumprimento de critérios nos parâmetros D30 da uretra e D90 pós-implante da próstata foi superior ao dobro da percentagem para os casos em que houve cumprimento; nos casos em que houve incumprimento do parâmetro D0.1cc do recto (valores superiores a 217Gy) a percentagem de casos com toxicidade GI foi mais do dobro da percentagem dos casos em que houve cumprimento deste parâmetro. Verificou-se também que, para a toxicidade GU e para a GI, a percentagem de casos de toxicidade foi quase sempre superior nos grupos de incumprimento. O mesmo não se verificou para a retenção urinária.

A última parte do trabalho consistiu em realizar testes estatísticos para encontrar factores preditores das diferentes toxicidades. Realizaram-se testes de qui-quadrado para as variáveis categóricas e testes t e de Mann-Whitney para as quantitativas. Dos resultados destes testes seleccionaram-se as variáveis a incluir na análise univariada de regressão logística e, dos desta última, aqueles a incluir na análise multivariada. As variáveis a incluir na análise multivariada de regressão logística para a toxicidade GU de grau  $\geq 2$  foram a diabetes, o volume da próstata, o número de agulhas e de sementes e o fluxo urinário máximo. Os resultados desta análise mostraram a presença de diabetes como o único factor estatisticamente significativo ( $p=0,047$ ). No estudo dos factores



preditores de retenção urinária de grau  $\geq 2$  as variáveis incluídas na análise multivariada foram a presença de diabetes, o número de agulhas e a densidade de sementes, sendo que nenhuma delas se mostrou estatisticamente significativa ao nível de significância de 5%. A análise multivariada do estudo da toxicidade GI de grau  $\geq 2$  só incluiu a idade e o D100 pós-implante da próstata e nenhum deles foi estatisticamente significativo. No estudo da presença de toxicidade GI, independentemente do grau de severidade, foram incluídas na análise multivariada as variáveis da próstata V100, D100 e D90 pós-implante, a variação do volume da próstata, o D2cc pós implante do recto e o ano de realização do implante. Os resultados mostraram que o ano de implante foi o único factor estatisticamente significativo, mais especificamente quando comparados os anos 2011 e 2012 ( $p=0,028$ ). O ano de 2012 foi o ano com melhores resultados a nível de toxicidade rectal, com 87,5% dos pacientes a não registar qualquer efeito secundário, e é de notar que os valores dosimétricos médios pós-implante não são significativamente diferentes nos três anos considerados. Um outro factor que se revelou estatisticamente significativo, embora não ao nível de significância de 5%, foi o D100 pós-implante da próstata ( $p=0,067$ ).

Os resultados deste estudo levam a concluir que o cumprimento dos critérios de aceitação dosimétricos é importante para minimizar o risco de toxicidade e, portanto, devem sempre que possível manter-se os valores dentro do intervalo recomendado. No entanto mostram também que a variabilidade da dosimetria pré/pós-implante pode impedir que isso seja possível – ainda que esta variabilidade tenha vindo a diminuir ao longo dos 3 anos considerados. Apesar do (in)/cumprimento dos critérios de aceitação ser muito importante, não é, só por si, explicativo da toxicidade observada após o tratamento, especialmente no caso da toxicidade GI de grau  $\geq 2$  e da retenção urinária. Foi tido em conta neste estudo um grande número de variáveis explicativas, mas as únicas que se mostraram estatisticamente significativas ao nível de significância de 5% foram a presença de diabetes, para a toxicidade GU de grau  $\geq 2$ , e o ano de realização do implante, para a toxicidade GI. Outros possíveis factores explicativos podem ser a maior sensibilidade à radiação por parte de alguns pacientes e sintomas/tendências já presentes antes do início do tratamento e dos quais não há registo. Da toxicidade GI de grau  $\geq 2$  não se pode tirar conclusões fiáveis uma vez que só dois dos pacientes da amostra desenvolveram este tipo de toxicidade. Os resultados deste estudo não estão de acordo com os apresentados em estudos semelhantes disponíveis na literatura, uma vez que a diabetes e o D100 da próstata não são mencionados como preditores significativos nesses estudos, e nenhum daqueles que o é se mostrou significativamente associado às toxicidades neste estudo. Os factores que se mostram mais significativos nos estudos mais recentes disponíveis na literatura são: para a toxicidade GU o número de agulhas [39,42], o *score* de IPSS [39,40,43,44,45], o tratamento de hormonoterapia [39,43,46], a ordem dos tratamentos [39], a densidade de sementes [43], a idade [46], o V150 [39], V100 [40] e D90 [45] da próstata, o D2cc da bexiga [42], e os D90 [41], D30, D5 e V200 da uretra [44]; para retenção urinária o volume da próstata [50,51,43], o fluxo urinário máximo [49] e o *score* de IPSS [51,43]; para a toxicidade GI o V100 do recto [53,54,55,56,57,58,59], a curva de aprendizagem [55], a ocorrência de retenção urinária [55], o tratamento com hormonoterapia [58], e a presença de doença da artéria coronária [58].

### Limitações do trabalho

As maiores limitações deste trabalho são o tamanho reduzido da amostra (72 casos) e as limitações frequentemente associadas a um estudo de natureza retrospectiva, nomeadamente dados em falta. Os dados em falta que se consideram mais importantes são os sintomas gastrointestinais ou genito-urinários presentes antes da realização do implante, em especial o *score* de IPSS, uma vez que se

mostra significativo como preditor de toxicidade urinária após o tratamento em estudos encontrados na literatura. Não havia qualquer registo de sintomas gastrointestinais iniciais, e em apenas 61,1% dos casos havia registo do *score* de IPSS. Os sintomas iniciais foram então excluídos da análise final, ainda que o *score* de IPSS tenha sido incluído na análise preliminar de forma a poder ter-se uma ideia da possível relação entre este e a toxicidade genito-urinária. Outro conjunto de dados que não estava registado em todos os processos clínicos era a presença de diabetes ou hipertensão. Escolheu-se incluir estes dados na análise ainda que incompletos uma vez que a percentagem de registos (87,5%) era significativamente superior à do *score* de IPSS e, portanto, não havia um corte tão grande no tamanho da amostra aquando da realização da análise de regressão logística multivariada. E também por se ter como hipótese que podiam, em particular a diabetes, mostrar-se estatisticamente significativos na análise. Ainda assim, a escolha da inclusão da diabetes e hipertensão diminuiu para 63 o número da amostra na análise com regressão multivariada. Também a base de dados com os dados dosimétricos não estava completa, com dados dosimétricos pós-implante incompletos em dois dos 72 pacientes. Para que se possa fazer este tipo de estudos da forma mais completa possível seria então recomendado que se preenchesse um formulário para cada paciente antes da realização do implante, onde ficassem registadas informações como *score* de IPSS inicial, nível da função sexual, morbilidades gastrointestinais pré-existent e presença de outras condições como diabetes e hipertensão.

Outras limitações são referentes à recolha e organização da informação. O facto de a informação estar disponível sob a forma de processos clínicos físicos tem alguns problemas associados, pois é relativamente fácil alguma informação passar despercebida, seja pela quantidade de informação presente em cada processo e da forma como está organizada, seja por estar ilegível. Na organização dos dados recolhidos, em que se fez corresponder a cada efeito secundário um grau de toxicidade de acordo com o sistema CTCAE, houve alguma dificuldade na classificação de alguns sintomas por o seu registo estar documentado de forma muito sucinta no processo clínico. Por exemplo, a diferenciação entre casos de retenção e obstrução urinária tornou-se por vezes difícil, uma vez que se manifestam de forma semelhante, nomeadamente com a dificuldade no esvaziamento da bexiga. Assumiu-se que só se tratava de um caso de retenção urinária quando estava escrito no processo de forma explícita, ou quando estava registada a necessidade de algaliação em algum momento. A falta de detalhes na documentação de alguns efeitos secundários também dificultou a classificação num grau específico de toxicidade, já que só mencionando o sintoma sentido não se consegue perceber a gravidade do problema e quanto afecta a qualidade de vida do paciente. Nestes casos assumiu-se que o grau de toxicidade a atribuir seria o mais baixo, por contraste com outras situações em que é referida a necessidade de medicação para resolver o problema ou que está documentada a frequência elevada com que ocorre o sintoma.

## Conclusão

O objectivo do trabalho foi cumprido, ainda que as limitações relacionadas com o tamanho da amostra e com a falta de dados tenham impossibilitado uma análise mais completa e rigorosa. Para um futuro estudo mais rigoroso desta natureza é necessário que haja uniformização da realização de testes de IPSS aquando das consultas pré-implante, uma vez que parece ser um parâmetro relevante, e também de registo de comorbilidades. A existência de um formulário único, por doente, a preencher com dados de sintomas iniciais e *score* de IPSS, comorbilidades, estadio do cancro e tipo de tratamento, facilitaria muito e daria uma base mais sólida a este e outro tipo de estudos sobre radioterapia. Outro aspecto importante para o futuro é o registo digital dos processos clínicos, iniciativa já em curso em alguns hospitais portugueses, que será um dos grandes facilitadores de futuras investigações na área da saúde.

## **Anexo A**

### **Sistema de classificação TNM para o cancro da próstata, edição 7 (NCCN)**

TX: primary tumor cannot be assessed

T0: no evidence of primary tumor

T1: clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging

T1a: tumor incidental histological finding in 5% or less of tissue resected

T1b: tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected

T1c: tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)

T2: tumor confined within the prostate\*

T2a: tumor involves 50% or less of one lobe

T2b: tumor involves more than 50% of one lobe but not both lobes

T2c: tumor involves both lobes

T3: tumor extends through the prostate capsule\*\*

T3a: extracapsular extension (unilateral or bilateral)

T3b: tumor invades seminal vesicle(s)

T4: tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall

NX: regional lymph nodes were not assessed

N0: no regional lymph node metastasis

N1: metastasis in regional lymph node(s)

MX: distant metastasis cannot be assessed (not evaluated by any modality)

M0: no distant metastasis

M1: distant metastasis

M1a: nonregional lymph node(s)

M1b: bone(s)

M1c: other site(s) with or without bone disease

## Anexo B

### Sistema de classificação de toxicidades CTCAE versão 4

#### Toxicidade GI

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Anal hemorrhage</b>	Mild; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Anal mucositis</b>	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Anal pain</b>	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
<b>Anal ulcer</b>	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; altered GI function	Severely altered GI function; TPN indicated; elective operative or endoscopic intervention indicated; disabling	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
<b>Diarrhea</b>	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of ≥7 stools per day; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Fecal incontinence</b>	Occasional use of pads required	Daily use of pads required	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	-	-
<b>Hemorrhoids</b>	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; banding or medical intervention indicated	Severe symptoms; radiologic, endoscopic or elective operative intervention indicated	-	-

ADL – activities of daily living

\*Instrumental ADL refers to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

\*\*Self care ADL refers to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

## Anexo B

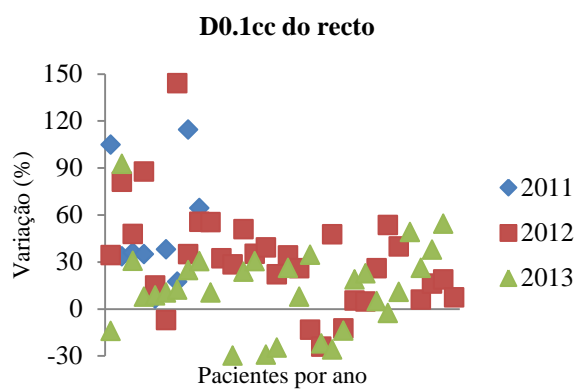
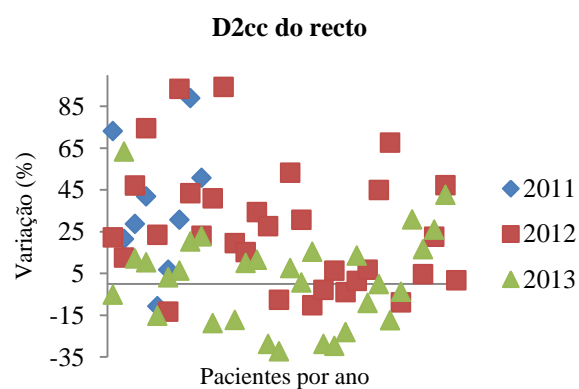
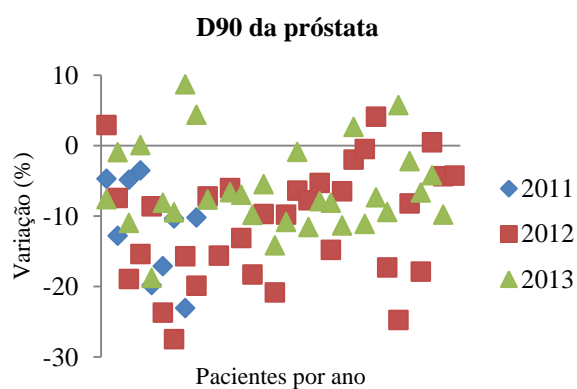
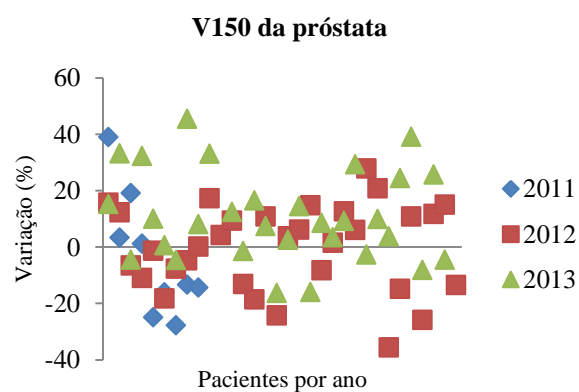
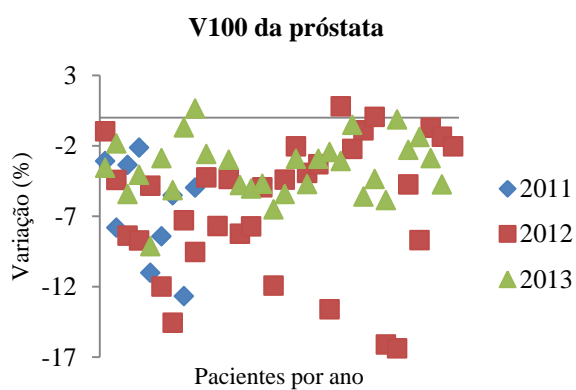
### Sistema de classificação de toxicidades CTCAE versão 4

#### Toxicidade GU

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Hematuria</b>	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
<b>Urinary frequency</b>	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
<b>Urinary incontinence</b>	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
<b>Urinary retention</b>	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
<b>Urinary tract obstruction</b>	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Urinary urgency</b>	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
<b>Other</b>	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate, local or noninvasive intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately lifethreatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

## Anexo C

### Gráficos da variação dosimétrica pré/pós implante de diferentes parâmetros



## Bibliografia

- [1] Seeley, R., Stephens, T., Tate, P.(2003). *Anatomy and Physiology* (6ª edição). Boston, MA: McGraw Hill.
- [2] Bhavsar, A., & Verma, S. (2014). Anatomic imaging of the prostate. *BioMed Research International*, 2014, 728539. doi:10.1155/2014/728539.
- [3] Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., ... European Association of Urology. (2014). EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *European Urology*, 65(1), 124–137. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.046.
- [4] Instituto Nacional de Estatística. *Estatísticas da Saúde 2014* (ed. 2016). Consultado em Fevereiro 2017 em <https://www.ine.pt>.
- [5] European Association of Urology (2015). *Guidelines on Prostate Cancer*. Consultado em Fevereiro 2017, em [https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf).
- [6] Tamblyn, D., Ellery, B., Merlin, T. (2011). *Brachytherapy for the treatment of prostate cancer*. MSAC Application 1089.1, Review of Interim Funded Service. Canberra, ACT: Commonwealth of Australia.
- [7] Davis, B. J., Horwitz, E. M., Lee, W. R., Crook, J. M., Stock, R. G., Merrick, G. S., ... American Brachytherapy Society. (2012). American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 11(1), 6–19. doi:10.1016/j.brachy.2011.07.005.
- [8] National Comprehensive Cancer Network (2015). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer* (20th ed.). Consultado em Março/2017 em <https://www.nccn.org/>
- [9] Voulgaris, S., Nobes, J. P., Laing, R. W., & Langley, S. E. M. (2008). State-of-the-art: prostate LDR brachytherapy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 11(3), 237–240. doi:10.1038/pcan.2008.9.
- [10] Spahn, M., Joniau, S., Gontero, P., Fieuws, S., Marchioro, G., Tombal, B., ... Van Poppel, H. (2010). Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *European Urology*, 58(1), 1-7; discussion 10-11. doi:10.1016/j.eururo.2010.03.001.
- [11] American Cancer Society (2014). *The Science Behind Radiation Therapy*. Consultado em Março/2017 em <https://www.cancer.org/>
- [12] Marcus, D. M., Jani, A. B., Godette, K., & Rossi, P. J. (2010). A review of low-dose-rate prostate brachytherapy--techniques and outcomes. *Journal of the National Medical Association*, 102(6), 500–510.

- [13] Proton radiotherapy for pediatric tumors: Review of first clinical results - Scientific Figure on ResearchGate. Consultado em Fevereiro/2018 em [https://www.researchgate.net/Simplistic-example-of-depth-dose-profiles-PDD-for-a-10cm-seated-tumor-gray-area\\_fig1\\_266251706](https://www.researchgate.net/Simplistic-example-of-depth-dose-profiles-PDD-for-a-10cm-seated-tumor-gray-area_fig1_266251706)
- [14] <http://pasadenacyberknife.com/types-radiation-therapy/>. Consultado em Fevereiro/ 2018.
- [15] <http://www.actionradiotherapy.org/for-patients/types-of-radiotherapy/>. Consultado em Fevereiro/ 2018
- [16] BrachyAcademy (2014). *Brachytherapy: The precise answer for tackling prostate cancer*. <https://www.brachyacademy.com/wp-content/uploads/2014/05/888.00173MKT02-White-Paper-Prostate.pdf>. Consultado em Janeiro 2017.
- [17] Skowronek, J., Zwierzchowski, G., & Piotrowski, T. (2001). Pulsed dose rate brachytherapy – description of a method and a review of clinical applications. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 6(4), 197–202. doi:10.1016/S1507-1367(01)70973-X.
- [18] Crook, J. (2011). The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique*, 15(3), 230–237. doi:10.1016/j.canrad.2011.01.004.
- [19] Re-implantation of suboptimal prostate seed implantation: Technique with intraoperative treatment planning - Scientific Figure on ResearchGate. Consultado em Fevereiro/2018 em [https://www.researchgate.net/TRUS-image-of-dosimetry-from-intra-operative-treatment-plan-Contours-include-prostate\\_fig2\\_235368692](https://www.researchgate.net/TRUS-image-of-dosimetry-from-intra-operative-treatment-plan-Contours-include-prostate_fig2_235368692)
- [20] Liu, D.M.C. (2014). *Permanent Prostate Brachytherapy Dosimetry: Critical Assessments and Advancements* (Doctoral dissertation). Consultado através de <https://era.library.ualberta.ca/>. doi: 10.7939/R37S7J38F.
- [21] <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/brachytherapy/about/pac-20385159>. Consultado em Abril/ 2018
- [22] Nath, R., Bice, W. S., Butler, W. M., Chen, Z., Meigooni, A. S., Narayana, V., ... American Association of Physicists in Medicine. (2009). AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137. *Medical Physics*, 36(11), 5310–5322. doi:10.1118/1.3246613.
- [23] <http://www.nickbrookurology.com/low-dose-rate-brachytherapy>. Consultado em Abril/2017.
- [24] Park, D. S. (2012). Current Status of Brachytherapy for Prostate Cancer. *Korean Journal of Urology*, 53(11), 743–749. doi:10.4111/kju.2012.53.11.743.
- [25] Theoretical, Manufacturing and Clinical Application Aspects of a Prostate Brachytherapy I-125 Source in Brazil - Scientific Figure on ResearchGate. Consultado em Novembro/2017 em: [https://www.researchgate.net/Iodine-125-decay-scheme-Baltas-et-Al-2006\\_fig2\\_224830854](https://www.researchgate.net/Iodine-125-decay-scheme-Baltas-et-Al-2006_fig2_224830854)
- [26] Stock, R. G., Cesaretti, J. A., & Stone, N. N. (2006). Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(3), 810–816. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.09.005.



- [27] Sharkey, J., Cantor, A., Solc, Z., Huff, W., Chovnick, S. D., Behar, R. J., ... Rabinowitz, R. (2005). 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy*, 4(1), 34–44. doi:10.1016/j.brachy.2004.12.001.
- [28] Potters, L., Morgenstern, C., Calugaru, E., Fearn, P., Jassal, A., Presser, J., & Mullen, E. (2008). 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology*, 179(5 Suppl), S20–24. doi:10.1016/j.juro.2008.03.133.
- [29] Critz, F. A., & Levinson, K. (2004). 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *The Journal of Urology*, 172(6 Pt 1), 2232–2238.
- [30] Grimm, P. D., Blasko, J. C., Sylvester, J. E., Meier, R. M., & Cavanagh, W. (2001). 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(1), 31–40.
- [31] Koukourakis, G., Kelekis, N., Armonis, V., & Kouloulas, V. (2009). Brachytherapy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Advances in Urology*, 2009. doi:10.1155/2009/327945.
- [32] Rodrigues, G., Yao, X., Loblaw, D. A., Brundage, M., & Chin, J. L. (2013). Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: A systematic review. *Canadian Urological Association Journal = Journal De l'Association Des Urologues Du Canada*, 7(11–12), 463–470. doi:10.5489/cuaj.1482.
- [33] Tward, J. D., Lee, C. M., Pappas, L. M., Szabo, A., Gaffney, D. K., & Shrieve, D. C. (2006). Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer*, 107(10), 2392–2400. doi:10.1002/cncr.22261.
- [34] Giberti, C., Chiono, L., Gallo, F., Schenone, M., & Gastaldi, E. (2009). Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World Journal of Urology*, 27(5), 607–612. doi:10.1007/s00345-009-0418-9.
- [35] D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G. A., ... Wein, A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280(11), 969–974.
- [36] Vassil, A. D., Murphy, E. S., Reddy, C. A., Angermeier, K. W., Altman, A., Chehade, N., ... Ciezki, J. P. (2010). Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology*, 76(5), 1251–1257. doi:10.1016/j.urology.2010.01.010.
- [37] Burdick, M. J., Reddy, C. A., Ulchaker, J., Angermeier, K., Altman, A., Chehade, N., ... Ciezki, J. P. (2009). Comparison of biochemical relapse-free survival between primary Gleason score 3 and primary Gleason score 4 for biopsy Gleason score 7 prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73(5), 1439–1445. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.033.
- [38] Steggerda, M. J., van der Poel, H. G., & Moonen, L. M. F. (2008). Predicting Urinary Morbidity after Brachytherapy of Localized Prostate Cancer. *European Urology Supplements*, 7(12), 723–731. doi:10.1016/j.eursup.2008.07.004.

- [39] Keyes, M., Miller, S., Moravan, V., Pickles, T., McKenzie, M., Pai, H., ... Morris, W. J. (2009). Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73(4), 1023–1032. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.05.022.
- [40] Tanimoto, R., Bekku, K., Katayama, N., Kobayashi, Y., Ebara, S., Araki, M., ... Kumon, H. (2013). Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients. *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 20(8), 812–817. doi:10.1111/iju.12050.
- [41] Ohga, S., Nakamura, K., Shioyama, Y., Tatsugami, K., Sasaki, T., Nonoshita, T., ... Honda, H. (2014). Acute urinary morbidity after a permanent 125I implantation for localized prostate cancer. *Journal of Radiation Research*, 55(6), 1178–1183. doi:10.1093/jrr/rru065.
- [42] Hathout, L., Folkert, M. R., Kollmeier, M. A., Yamada, Y., Cohen, G. N., & Zelefsky, M. J. (2014). Dose to the bladder neck is the most important predictor for acute and late toxicity after low-dose-rate prostate brachytherapy: implications for establishing new dose constraints for treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 90(2), 312–319. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.031.
- [43] Eriguchi, T., Yorozu, A., Kuroiwa, N., Yagi, Y., Nishiyama, T., Saito, S., ... Shigematsu, N. (2016). Predictive factors for urinary toxicity after iodine-125 prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy. *Brachytherapy*, 15(3), 288–295. doi:10.1016/j.brachy.2015.12.011.
- [44] Singhal, S., Jamaluddin, M. F., Lee, E., Sloboda, R. S., Parliament, M., & Usmani, N. (2017). Clinical factors and dosimetry associated with the development of prostate brachytherapy-related urethral strictures: A matched case-control study. *Brachytherapy*, 16(4), 797–805. doi:10.1016/j.brachy.2017.04.242.
- [45] Mori, H., Fukumori, T., Daizumoto, K., Tsuda, M., Kusuhara, Y., Fukawa, T., ... Kanayama, H.-O. (2017). Predictive Factors for Prolonged Urination Disorder After Permanent 125I Brachytherapy for Localized Prostate Cancer. *In Vivo (Athens, Greece)*, 31(4), 755–761. doi:10.21873/invivo.11127.
- [46] Sakayori, M., Ohashi, T., Momma, T., Kaneda, T., Nishimura, S., Sutani, S., ... Shigematsu, N. (2017). Quantitative analysis of genitourinary toxicity after iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer: Followup of the International Prostate Symptom Score and Overactive Bladder Symptom Score. *Brachytherapy*, 16(4), 806–814. doi:10.1016/j.brachy.2017.04.241.
- [47] Mabjeesh, N. J., Chen, J., Stenger, A., & Matzkin, H. (2007). Preimplant predictive factors of urinary retention after iodine 125 prostate brachytherapy. *Urology*, 70(3), 548–553. doi:10.1016/j.urology.2007.04.042.
- [48] Steggerda, M. J., van der Poel, H. G., & Moonen, L. M. F. (2008). An analysis of the relation between physical characteristics of prostate I-125 seed implants and lower urinary tract symptoms: Bladder hotspot dose and prostate size are significant predictors. *Radiotherapy and Oncology*, 88(1), 108–114. doi:10.1016/j.radonc.2007.10.030.
- [49] Ikeda, T., & Shinohara, K. (2009). Peak flow rate is the best predictor of acute urinary retention following prostate brachytherapy: our experience and literature review. *International Journal of*

*Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*, 16(6), 558–560. doi:10.1111/j.1442-2042.2009.02303.x.

[50] Roeloffzen, E. M. A., Monninkhof, E. M., Battermann, J. J., van Roermund, J. G. H., Moerland, M. A., & van Vulpen, M. (2011). Acute urinary retention after I-125 prostate brachytherapy in relation to dose in different regions of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 80(1), 76–84. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.01.022.

[51] Roeloffzen, E. M. A., Battermann, J. J., van Deursen, M. J. H., Monninkhof, E. M., Visscher, M. I., Moerland, M. A., & van Vulpen, M. (2011). Influence of dose on risk of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 80(4), 1072–1079. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.009.

[52] Kishan, A. U., & Kupelian, P. A. (2015). Late rectal toxicity after low-dose-rate brachytherapy: incidence, predictors, and management of side effects. *Brachytherapy*, 14(2), 148–159. doi:10.1016/j.brachy.2014.11.005.

[53] Tran, A., Wallner, K., Merrick, G., Seeberger, J., Armstrong, J., Mueller, A., ... Butler, W. (2005). Rectal fistulas after prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 63(1), 150–154. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.021.

[54] Kao, J., Stone, N. N., Lavaf, A., Dumane, V., Cesaretti, J. A., & Stock, R. G. (2008). (125)I monotherapy using D90 implant doses of 180 Gy or greater. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 70(1), 96–101. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.067.

[55] Keyes, M., Spadinger, I., Liu, M., Pickles, T., Pai, H., Hayden, A., ... Morris, W. J. (2012). Rectal toxicity and rectal dosimetry in low-dose-rate (125)I permanent prostate implants: a long-term study in 1006 patients. *Brachytherapy*, 11(3), 199–208. doi:10.1016/j.brachy.2011.05.007.

[56] Nakamura, R., Kikuchi, K., Tanji, S., Yabuuchi, T., Uwano, I., Yamaguchi, S., ... Fujioka, T. (2012). Narrow safety range of intraoperative rectal irradiation exposure volume for avoiding bleeding after seed implant brachytherapy. *Radiation Oncology (London, England)*, 7, 15. doi:10.1186/1748-717X-7-15.

[57] Harada, K., Ishikawa, H., Saito, Y., Nakamoto, S., Kawamura, H., Wakatsuki, M., ... Nakano, T. (2012). Risk factors for rectal bleeding associated with I-125 brachytherapy for prostate cancer. *Journal of Radiation Research*, 53(6), 923–929. doi:10.1093/jrr/rrs059.

[58] Price, J. G., Stone, N. N., & Stock, R. G. (2013). Predictive factors and management of rectal bleeding side effects following prostate cancer brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 86(5), 842–847. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.04.033.

[59] Katayama, N., Yoroze, A., Maruo, S., Kojima, S., Ohashi, T., Tanaka, N., ... Yamanaka, H. (2016). Predictive factors of rectal toxicity after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2339 patients. *Brachytherapy*, 15(6), 736–745. doi:10.1016/j.brachy.2016.09.001.

[60] Mueller, A., Wallner, K., Merrick, G., Ford, E., Sutlief, S., Cavanagh, W., & Butler, W. (2004). Perirectal seeds as a risk factor for prostate brachytherapy-related rectal bleeding. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 59(4), 1047–1052. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.12.016.

- [61] Shah, J. N., & Ennis, R. D. (2006). Rectal toxicity profile after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: use of a comprehensive toxicity scoring system and identification of rectal dosimetric toxicity predictors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(3), 817–824. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.08.042.
- [62] Ohashi, T., Yoroazu, A., Toya, K., Saito, S., Momma, T., Nagata, H., & Kosugi, M. (2007). Rectal morbidity following I-125 prostate brachytherapy in relation to dosimetry. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 37(2), 121–126. doi:10.1093/jjco/hyl133.
- [63] Nath, R.; Anderson, L.L.; Luxton, G.; Weaver, K.A.; Williamson, J.F.; Meigooni, A.S. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43 (1995). *Med. Phys.* 22:209–234. doi: 10.1118/1.597458.
- [64] Prestidge, B. R., Winter, K., Sanda, M. G., Amin, M., Bice, W. S., Michalski, J., ... Sandler, H. M. (2016). Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: A Phase 3 Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy With Brachytherapy Alone for Selected Patients With Intermediate-Risk Prostatic Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 96(2), S4. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.06.026.
- [65] Pocinho, M. (2010). Sebenta de Estatística consultada em Agosto/2017 em: [http://docentes.ismt.pt/~m\\_pocinho/Sebenta\\_estatistica\\_II\\_com\\_anexos\\_2010.pdf](http://docentes.ismt.pt/~m_pocinho/Sebenta_estatistica_II_com_anexos_2010.pdf).
- [66] Kent State Univeristy. *Chi-Square Test of Independence*. Consultado em Agosto/2017 em: <https://libguides.library.kent.edu/SPSS/ChiSquare>.
- [67] University College London. *Mann-Whitney U Test*. Consultado em Julho/2017 em: [http://www.ucl.ac.uk/ich/short-courses-events/about-stats-courses/stats-rm/Chapter\\_8\\_Content/Mann-Whitney\\_U\\_test](http://www.ucl.ac.uk/ich/short-courses-events/about-stats-courses/stats-rm/Chapter_8_Content/Mann-Whitney_U_test).
- [68] Bermudez, P. (Universidade Lisboa, 2014-2015). Sebenta de Bioestatística: *Testes de Hipóteses*. Teste de Mann-Whitney.
- [69] <https://explorable.com/independent-two-sample-t-test>. Consultado em Julho/2017.
- [70] National Institute of Standards and Technology. *Two-sampled t-Test for Equal Means*. Consultado em Julho/2017 em <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda353.htm>.
- [71] [https://www.medcalc.org/manual/logistic\\_regression.php](https://www.medcalc.org/manual/logistic_regression.php). Consultado em Julho/2017.
- [72] Westendorp, H., Nuver, T. T., Hoekstra, C. J., Moerland, M. A., & Minken, A. W. (2016). Edema and Seed Displacements Affect Intraoperative Permanent Prostate Brachytherapy Dosimetry. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 96(1), 197–205. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.04.015.